

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Girndt)  
Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau  
(Chefarzt Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte)

**Umsetzung der aktuellen  
S3-Leitlinie zur Prävention,  
Diagnostik, Therapie und Nachsorge  
des nicht-kleinzelligen  
Lungenkarzinoms am Diakoniekrankenhaus  
Halle/Saale**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Mathias Witzmann  
geboren am 09.02.1985 in Sondershausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W.Schütte  
2. Prof. Dr. med. K.Jordan  
3. Prof. Dr. med. H.S. Hofmann (Regensburg)

20.04.2015

30.06.2015

## Referat

Mehr als 3 Jahre nach Veröffentlichung der AWMF- S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms ist die Datenlage zum Umsetzungsgrad der Leitlinienempfehlungen unzureichend.

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Umsetzung der empfohlenen Algorithmen zur First-Line-Therapie des NSCLC. Es sollte herausgearbeitet werden, ob und wie häufig im klinischen Alltag von leitliniengerechten Behandlungskonzepten abgewichen wird und welchen Einfluss eventuelle Abweichungen auf das Outcome der Patienten haben. Die Identifikation möglicher Gründe sowie individueller Einflussfaktoren für eine nicht leitliniengerechte Behandlung stand ebenfalls im Fokus. Es wurden retrospektiv sämtliche Patienten (n=148) ermittelt, die im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2011 mit der Erstdiagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms am Diakoniekrankenhaus Halle/Saale eine First-Line-Therapie erhielten. Anhand der Krankenakten wurden demographische Daten, Tumorstadium, Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie Daten zur Erstlinientherapie ermittelt. Die Einordnung der Patienten in die Gruppen „leitliniengerechte Behandlung“ und „von der Leitlinie abweichende Behandlung“ erfolgte stadienabhängig anhand der jeweiligen Algorithmen aus dem Leitlinienkapitel „Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms“. 22 der 148 Fälle (15 %) erhielten eine von den Empfehlungen abweichende Erstlinientherapie. Als Begründungen für abweichende Therapieschemata konnten die Untergruppen „Reduzierter Allgemeinzustand“, „Technische Faktoren“, „Patientenentscheidung“ sowie „Sonstige“ ermittelt werden. Für keinen der analysierten Parameter konnte ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Therapieentscheidung festgestellt werden. Auch bezüglich des Gesamt- bzw. rezidivfreien Überlebens existierte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bezogen auf das analysierte Patientenkollektiv besteht mit 85% ein starker Durchsetzungsgrad der Leitlinienempfehlungen im Beobachtungszeitraum. Zukünftig sind weiterführende prospektive Studien und Analysen vor allem zur Optimierung der Behandlungsqualität bezüglich der geltenden Leitlinien notwendig.

Witzmann, Mathias: Umsetzung der aktuellen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms am Diakoniekrankenhaus Halle/Saale, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 68 Seiten, 2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms	1
1.2	Stadieneinteilung	2
1.3	Diagnostik	4
1.4	Histopathologie	5
1.5	Therapie	6
1.6	ECOG und Charlson Comorbidity Index als Prognoseparameter	6
1.7	Allgemeine Anmerkungen zu Leitlinien im medizinischen Versorgungsalltag	9
1.8	Die S3-Leitlinie der AWMF zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms	10
1.8.1	Anmerkungen zur Umsetzung von Lungenkarzinom-Leitlinien	10
1.8.2	Stadienabhängige Algorithmen zur Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms	11
<b>2.</b>	<b>Zielstellung</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>18</b>
3.1	Allgemeines	18
3.2	Art der erfassten Daten	20
3.2.1	Leitliniengerechte Behandlung	20

3.2.2	Patientenbezogene Daten	21
3.2.3	Histopathologie	22
3.2.4	Daten zur Erstlinientherapie	23
3.2.5	Verlaufparameter	24
3.3	Statistik	25
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>26</b>
4.1	Charakteristika der Gesamtpopulation	26
4.2	Charakteristika der Subgruppen leitliniengerecht/abweichend behandelt	27
4.2.1	Leitliniengerechte Behandlung	27
4.2.2	Altersverteilung	28
4.2.3	Geschlechtsverteilung	30
4.2.4	ECOG und Komorbidität	31
4.2.5	Histopathologie	33
4.3	Überlebensdaten	35
4.3.1	Tumorstadium und Gesamtüberleben	35
4.3.2	Gesamt- und progressionsfreies Überleben in den Behandlungsgruppen	39
4.4	Analyse der Abweichungen von leitliniengerechten Therapieregimen	42

<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>45</b>
5.1	Überblick	45
5.2	Datenlage zur Implementierung von Lungenkarzinom- Leitlinien	45
5.3	Limitationen	46
5.4	Interpretation der Ergebnisse und Fazit	49
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>Thesen</b>	<b>67</b>

**Lebenslauf**

**Selbständigkeitserklärung**

**Erklärung über frühere Promotionsversuche**

**Danksagung**

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AZ	Allgemeinzustand
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstructive Lungenerkrankung)
EBUS	endobronchialer Ultraschall
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor- Rezeptor)
G	Grading (histologischer Differenzierungsgrad)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IOM	Institute of Medicine
ISO	International Organization for Standardization
Kap.	Kapitel
MLKD	Mediastinale Lymphknotendisektion
NSCLC	non- small cell lung cancer (nicht-kleinzelliger Lungenkrebs)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	progressive disease (Progression der Erkrankung)
PET	Positronenemissionstomographie
RCT	Radiochemotherapie
SG	Schweregrad
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNM	Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen
TTNA	transthorakale Nadelaspiration
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
VATS	videoassistierte Thorakoskopie
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms

Nach einer gemeinsamen Veröffentlichung der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und des Robert Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2010 etwa 35.000 Männer und 17.000 Frauen an bösartigen Tumoren der Lunge. Die Erkrankung forderte 29.400 (Männer) bzw. 13.600 (Frauen) Todesfälle, womit Lungenkrebs zu diesem Zeitpunkt die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen darstellt [1].

Auch internationale epidemiologische Studiendaten bestätigen die führende Rolle des Lungenkarzinoms bezüglich der Krebstodesfälle für beide Geschlechter [2,3]. So schätzt das National Cancer Institute der Vereinigten Staaten die Zahl der Neuerkrankungen in den USA auf mehr als 220.000 sowie die Zahl der Todesfälle auf fast 160.000, womit das Lungenkarzinom hier mit Abstand die erste Position einnimmt [3].

Bezüglich der Erkrankungs- und Sterberaten lässt sich aufgrund der Veränderung der Rauchgewohnheiten bei beiden Geschlechtern ein gegenläufiger Trend verzeichnen, so dass bei Frauen ein kontinuierlicher Anstieg und bei Männern ein entsprechender Rückgang zu beobachten ist [1].

Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 21% bei Frauen und 16% bei Männern stellt das Lungenkarzinom einen prognostisch ungünstigen Tumor dar [1]. Es besteht eine deutliche Abhängigkeit der 5-Jahres-Überlebensrate vom Tumorstadium zum

Diagnosezeitpunkt. So überleben bei lokalem Befund 49%, bei regionalem Lymphknotenbefall 16% und bei Vorhandensein von Fernmetastasen nur noch 2% der Patienten 5 Jahre [4].

Bereits in den 1950er- Jahren wurde das Tabakrauchen als Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs diskutiert [5]. Inzwischen konnte der Zusammenhang zwischen Tabakrauch und Lungenkrebs durch zahlreiche Untersuchungen sicher belegt werden [6-10]. Einen weiteren gemeinhin anerkannten und durch zahlreiche (Meta-)Analysen belegten Risikofaktor stellt das Passivrauchen dar [11-13]. Ein zusätzlicher, quantitativ nicht zu vernachlässigender Trigger für die Entstehung von Krebserkrankungen der Lunge sind berufliche Noxen. Die zahlenmäßig führenden Ränge werden hier durch Asbest, ionisierende Strahlen sowie Quarzstaub belegt. Vorrangig betroffen sind u.a. Personen im Bergbau, Bauberufe, Chemieindustrie sowie metallverarbeitende Berufe [14]. Als weitere Risikofaktoren werden in der Literatur Radonbelastung in Wohnräumen [15] sowie allgemeine Luftverschmutzung [16] angeführt. Genetische Faktoren scheinen bei der Krankheitsentstehung eine wichtige Rolle zu spielen [17,18].

## **1.2 Stadieneinteilung**

Die TNM-Klassifikation der UICC [19] für das Lungenkarzinom nimmt Bezug auf folgende Merkmale: „T“ beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors ( Tx bis T4). „N“ bezieht sich auf die Beteiligung der regionären Lymphknoten (Nx bis N3). M bezeichnet das (Nicht-) Vorliegen von Fernmetastasen (Mx bis M1). Seit 2010 kommt die 7.Auflage der TNM-Klassifikation zur Anwendung [19] (basierend auf der von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) vorgenommenen



Auswertung von mehr als 67000 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen [20-21]). Entsprechend gilt für nicht-kleinzellige Karzinome die Gruppierung in folgende Tumorstadien (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1: Stadieneinteilung UICC 7.Auflage (nach [19])

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3 gleicher Lappen	N0	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T3 gleicher Lappen*	N1	M0
	T3 gleicher Lappen*	N2	M0
	T4 Ausdehnung	N0	M0
	T4 Ausdehnung	N1	M0
	T4 Herd ipsilateral	N0	M0
	T4 Herd ipsilateral	N1	M0
<b>Stadium IIIB</b>	T4 Ausdehnung	N2	M0
	T4 Herd ipsilateral**	N2	M0
	jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1a (maligner Pleura- oder Perikarderguss oder kontralat. Metastase)

<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastase)
-------------------	---------	---------	---------------------

\*Herd/e im gleichen Lappen, \*\*Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral

Das pathologisch-anatomische (pT/pN/pM-) Staging, gleichbedeutend mit der Tumorausdehnung am Resektat, erfolgt ebenfalls nach den Vorgaben des TNM-Systems [19,21].

### 1.3 Diagnostik

Klinisch präsentieren sich Lungenkarzinome in der Mehrzahl zunächst durch Symptome wie Husten, Hämoptysen, Gewichtsverlust, Inappetenz, Dyspnoe, Thoraxschmerz, und Abgeschlagenheit [22]. Ein Großteil der Lungenkarzinome wird bildmorphologisch initial durch Röntgen-Übersichtsaufnahmen des Thorax festgestellt [23]. Nach ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung wird daher als initiales radiologisches Verfahren die Röntgenthoraxaufnahme in 2 Ebenen empfohlen [24, 25]. Als weiterführender diagnostischer Schritt sollte in allen Fällen (und bei intendierter weiterer Therapie) die CT-Untersuchung des Thorax und der Oberbauchorgane (inklusive Leber und Nebennieren) mit Kontrastmittel erfolgen [23,24].

Den wesentlichen diagnostischen Weg zur Diagnosesicherung und Materialgewinnung für die morphologische Beurteilung stellt die Bronchoskopie dar. Je nach Lokalisation des Tumors kommen verschiedene Verfahren zur Anwendung. Zentrale Tumoren sind der endobronchialen Zangenbiopsie gut zugänglich. Bei peripheren Rundherden werden die transthorakale Nadelaspiration (TTNA) sowie transbronchiale Biopsieverfahren empfohlen. Zum mediastinalen Lymphknotenstaging kommen als bisheriger Goldstandard die Mediastinoskopie sowie mit zunehmender Bedeutung der

endobronchiale Ultraschall (EBUS) mit transbronchialer Nadelaspiration (TBNA) zur Anwendung. Pathologische Veränderungen von Thoraxwand, Pleura und Lunge können sonographisch dargestellt werden (transthorakaler Ultraschall). Eine VATS (videoassistierte Thorakoskopie) kann zur Diagnostik von Pleuraergüssen sowie zum Ausschluss einer Pleurakarzinose eingesetzt werden [23-28].

Zur Detektion von (Fern-) Metastasen weist die PET-Untersuchung in zahlreichen Untersuchungen eine bessere Sensitivität und Spezifität gegenüber der herkömmlichen Computertomographie auf [23,24,29].

#### **1.4 Histopathologie**

Die histopathologische Typisierung der Lungenkarzinome erfolgt derzeit nach der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2004 [30]. Nach dieser Klassifikation existieren 4 Haupttypen: das Plattenepithelkarzinom (ca. 40%), das Adenokarzinom (ca. 25-30%) und das großzellige Karzinom (ca. 10%) werden unter dem Begriff nichtkleinzellige Karzinome subsumiert. Die kleinzelligen Karzinome (ca. 20%) stellen eine eigene Gruppe dar.

Entsprechend der WHO-Einteilung wird der Differenzierungsgrad für Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und adenosquamöse Karzinome in einem dreistufigen System angegeben: (G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert, G3: schlecht differenziert) [30]. Kleinzellige und großzellige Karzinome werden als undifferenziert (G4) eingeteilt.

Eine rasant wachsende Bedeutung für die differentialdiagnostische Beurteilung der Lungentumore gewinnen in den letzten Jahren molekulare Marker. Im Blickpunkt

stehen hier vor allem Mutationen im EGFR-Rezeptor bei Adenokarzinomen sowie verschiedene immunhistologisch nachweisbare neuroendokrine Marker [24,30,31].

## **1.5 Therapie**

Die stadienabhängigen Therapieoptionen für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom sind in Kapitel 1.8.2 dargelegt.

Kleinzellige Karzinome in frühen Stadien können (in ausgewählten Fällen mit gutem Allgemeinzustand) einer Operation zugeführt werden. Patienten im Stadium „Limited disease“ (auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguß unabhängig vom zytologischen Ergebnis) und gutem Allgemeinzustand können mit einer kombinierten Chemo- (4 Zyklen Cisplatin/Etoposid) sowie thorakalen Radiotherapie behandelt werden. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung ist bei allen Patienten indiziert. Auch Patienten im Stadium „Extensive disease“ (jede Ausbreitung über „Limited Disease“ hinaus) erhalten eine Chemotherapie (Etoposid und Irinotecan bzw. Cisplatin/Etoposid als empfohlene Kombinationspartner) [24,32].

## **1.6 ECOG und Charlson Comorbidity Index als Prognoseparameter**

Der 1949 von Karnofsky eingeführte Index sowie der 1982 publizierte ECOG-Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (siehe Tabelle 2) sind im klinischen Alltag verbreitete Scores zur Beurteilung und Quantifizierung des Allgemeinzustands bzw. der Leistungsfähigkeit des onkologischen Patienten [33,34].

Zur Erfassung der Komorbidität wird in dieser Arbeit der 1987 von Charlson entwickelte Charlson Comorbidity Index (siehe Tabelle 3) verwendet [35]. Dieser berücksichtigt die Anzahl sowie Schwere der Nebenerkrankungen anhand eines zugewiesenen Punktwertes für jede Nebenerkrankung. Die vorgenannten Parameter finden aufgrund ihres belegten Einflusses auf das Outcome und die Prognose von Lungenkrebspatienten Eingang in diese Arbeit [36-40].

Tabelle 2: ECOG/ Karnofsky-Index

ECOG/WHO- Performance-Status (PS)	Grad	Karnofsky	Index
normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100%
mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	90%  80%
arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung, weniger als 50% bettlägerig	2	unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	70%  60%
weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege	3	ständige Unterstützung und Pflege,	50%

oder Hospitalisierung, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig		überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40%
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie moribund	30%  20%  10%

Tabelle 3: Charlson-Index

Komorbidity	Punktwert
Myokardinfarkt	1
Angeborener Herzfehler	1
pAVK	1
Demenz	1
Gefäßerkrankung des Gehirns (TIA/Apoplex)	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Bindegewebserkrankung	1
Ulkerkrankung	1
Milde Lebererkrankung (ohne portale Hypertension)	1
Diabetes mellitus (ohne Folgeerkrankungen)	1
Diabetes mellitus (mit Folgeerkrankungen)	2
Halbseitenlähmung	2
Mittelschwere bis schwere Nierenerkrankung (GFR ≤ 44 ml/min)	2
Solider Zweitumor (ohne Metastasen, innerhalb der letzten 5 Jahre)	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Mittelschwere bis schwere Lebererkrankung (Zirrhose und /oder portale Hypertension)	3

Metastasierter solider Zweittumor	6
AIDS	6

### 1.7 Allgemeine Anmerkungen zu Leitlinien im medizinischen Versorgungsalltag

Nach einer im Jahr 1990 vom Institute of Medicine (IOM) der Vereinigten Staaten entwickelten und heute weltweit akzeptierten Definition sind Leitlinien „systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um Ärzte und Patienten bei der Entscheidungsfindung für eine angemessene Versorgung in spezifischen Krankheitssituationen zu unterstützen“ [41]. Sofern sie innerhalb eines transparenten Prozesses entwickelt werden, sind Leitlinien in der Lage, zur Verbesserung der medizinischen Versorgung beizutragen [42].

Dennoch finden sich in der Literatur Untersuchungen zur Umsetzung von Leitlinien im Versorgungsalltag, in denen eine starke Heterogenität von (anwenderbezogenen) Barrieren sowie ein ebenso großes, nicht zu verallgemeinerndes Spektrum an Begründungen für die fehlende Anwendung von Leitlinien [43,44] postuliert wird.

Bezüglich dieser Problematik stellen Muche-Borowski und Kopp Vorbehalte bezogen auf die methodische Qualität oder die mangelnde Transparenz von Interessenkonflikten der Leitlinienautoren und –herausgeber [45] fest. Ein weiterer wichtiger Grund für die mangelhafte Umsetzung von Leitlinien ist ein durch ihre Anwendung empfundener Mehraufwand sowie die häufige Einordnung von Leitlinien unter Bürokratie [46]. Die Anwendung von Leitlinien wird oftmals durch ein Ungleichgewicht zwischen Evidenz und der üblichen Praxis im Versorgungsalltag

verhindert. So behindert beispielsweise Zeitdruck die Interpretation und Umsetzung evidenzbasierter Methoden [47].

Hinsichtlich der Entwicklung von Strategien zur Verbesserung der Implementierung evidenzbasierter Leitlinien existieren in der internationalen Literatur zahlreiche Analysen aus den verschiedensten medizinischen Fachbereichen [44,48-51].

## **1.8 Die S3-Leitlinie der AWMF zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms**

### **1.8.1 Anmerkungen zur Umsetzung von Lungenkarzinom-Leitlinien**

Mit der im Februar 2010 publizierten S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms ist durch das Mitwirken zahlreicher Fachgesellschaften eine auf hohem Evidenzlevel basierende Entscheidungshilfe vor allem für das interdisziplinäre Management der komplexen Erkrankung Lungenkrebs entstanden [24]. Jedoch ist die Datenlage zur Versorgung von Lungenkrebspatienten in Deutschland insgesamt unzureichend [52]. International existieren einige Untersuchungen zur Umsetzung von Leitlinien, in denen einzelne Therapiemodalitäten [53–55] bzw. isolierte Tumorstadien betrachtet werden [56, 57]. Die Analyse der Umsetzung von Leitlinienempfehlungen in Deutschland erfolgte erstmalig in Form einer Querschnittserhebung für das Bundesland Berlin. Diese Arbeit postuliert eine nahezu vollständige konzeptionelle Leitlinientreue in stationären pneumologischen bzw. pneumologisch-thoraxchirurgischen Einrichtungen [58]. Dennoch sind zur Optimierung der Lungenkarzinom-Leitlinien weiterführende Untersuchungen auch bezüglich der



Gründe für Abweichungen von leitliniengerechten Behandlungskonzepten notwendig [58].

## **1.8.2 Stadienabhängige Algorithmen zur Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms**

Im folgenden sind ausschließlich die in der Leitlinie [24] publizierten Algorithmen zur Therapie der verschiedenen Stadien des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms dargestellt (Abb. 1-4), da in dieser Arbeit auf die Auswertung von Diagnostik, Second-Line- sowie weiteren Folgetherapien bewusst verzichtet und somit nur die Umsetzung der im folgenden aufgeführten Algorithmen analysiert wurde (näheres siehe Kap.2).

### **Stadium I/II**

#### Wesentliche Empfehlungen zur Therapie im Stadium I/II und T3N1M0 (nach [24])

- Primäres Therapieziel: Radikale Resektion (bei fehlenden Kontraindikationen) mit tumorfreiem Resektionsrand (R0-Resektion)
- Lobektomie als empfohlener Resektionstyp bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion (bei Kontraindikation gegen Lobektomie: parenchymsparende Resektion oder definitive Radiochemotherapie; Festlegung im interdisziplinären Kontext)
- Systematische MLKD bei allen operierten Patienten
- Bei R1-Resektion möglichst Nachresektion anstreben (ansonsten Nachbestrahlung des Tumorbettes)
- Keine Empfehlung der präoperativen Chemotherapie außerhalb von Studien

- Adjuvante Chemotherapie (cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen) in Stadium II bzw. IIIA<sub>1</sub>/III A<sub>2</sub> (Patienten mit gutem ECOG: 0/1)
- Multimodale Konzepte (Entscheidung immer innerhalb einer interdisziplinären Behandlungsgruppe) bei bedeutsamer Komorbidität

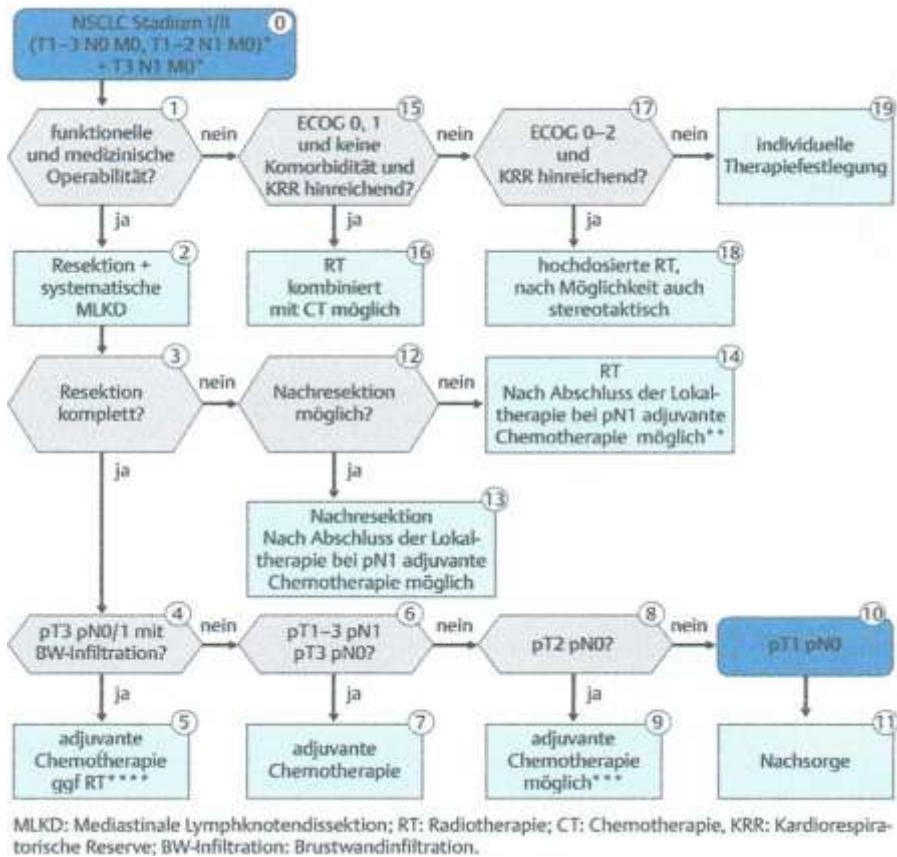


Abbildung 1: Algorithmus Stadium I/II

### Stadium III

#### Wesentliche Empfehlungen zur Therapie im Stadium III (nach [24])

- Große Bedeutung der Unterscheidung von Subgruppen vor allem im Stadium IIIA (N2)

- Adjuvante Chemotherapie (cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen) in Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (nach R0-Resektion und systematischer MLKD)
- Bei mediastinalem Lymphknotenbefall Prüfung der Indikation zur zusätzlichen postoperativen Mediastinalbestrahlung
- Bei prätherapeutisch gesichertem N2-Status mögliche multimodale Therapieansätze mit Induktionschemo- bzw. Induktionschemostrahlentherapie und anschließender Operation (interdisziplinäre Diskussion und Festlegung)
- Für selektierte Fälle in Stadium IIIB möglicher multimodaler Behandlungsansatz unter Integration einer Operation
- Einsatz der verschiedenen Therapieschemata immer im Kontext des Allgemeinzustandes und Wunsch des Patienten (z.B. verkürzte simultane/sequentielle Schemata)

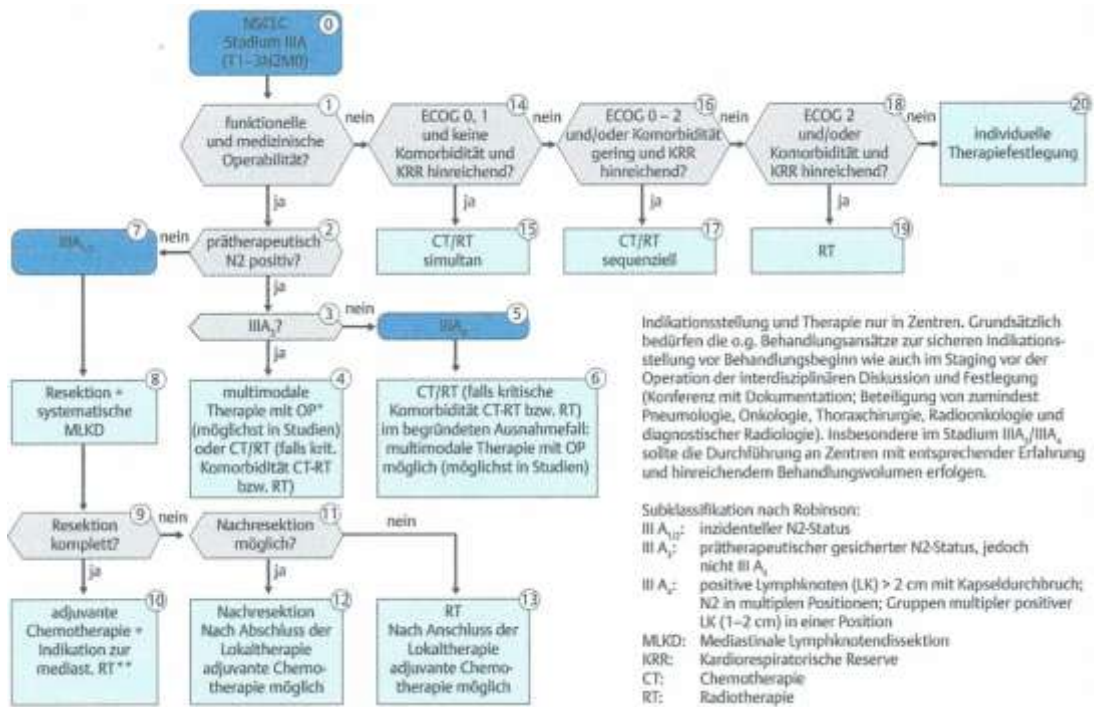


Abbildung 2: Algorithmus Stadium IIIA

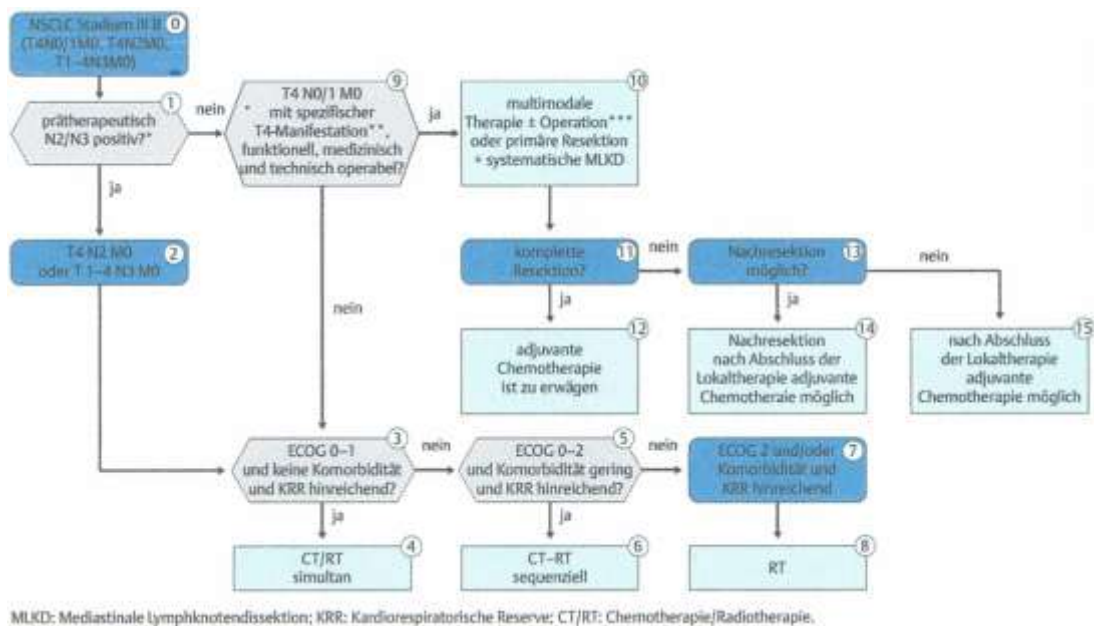


Abbildung 3: Algorithmus Stadium IIIB

## Stadium IIIB/IV

### Wesentliche Empfehlungen zur Therapie im Stadium IIIB/IV (nach [24])

- Vor Einleitung einer systemischen Therapie: Prüfung, ob eine Erkrankungsmanifestation einer zeitnahen Intervention bedarf
- Bei Vorstellung im interdisziplinären Zentrum zeitnahe Entscheidungsfindung und Umsetzung
- 4 Zyklen cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1)
- Bei reduziertem Allgemeinzustand bzw. Kontraindikationen gegen platinbasierte Chemotherapie: Möglichkeit der Monotherapie mit Drittgenerationszytostatikum (z.B. Vinorelbin)
- Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) Möglichkeit des Einsatzes von Bevacizumab als Kombinationspartner
- Bei Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie Durchführung von Zweit- und Drittlinientherapie (und weiterer Folgetherapien bei längerfristigem Krankheitsverlauf)
- Bei Auftreten von Metastasen: interdisziplinäre Einzelfallscheidungen bezüglich Therapie (Operation/Radiatio nach Allgemeinzustand)

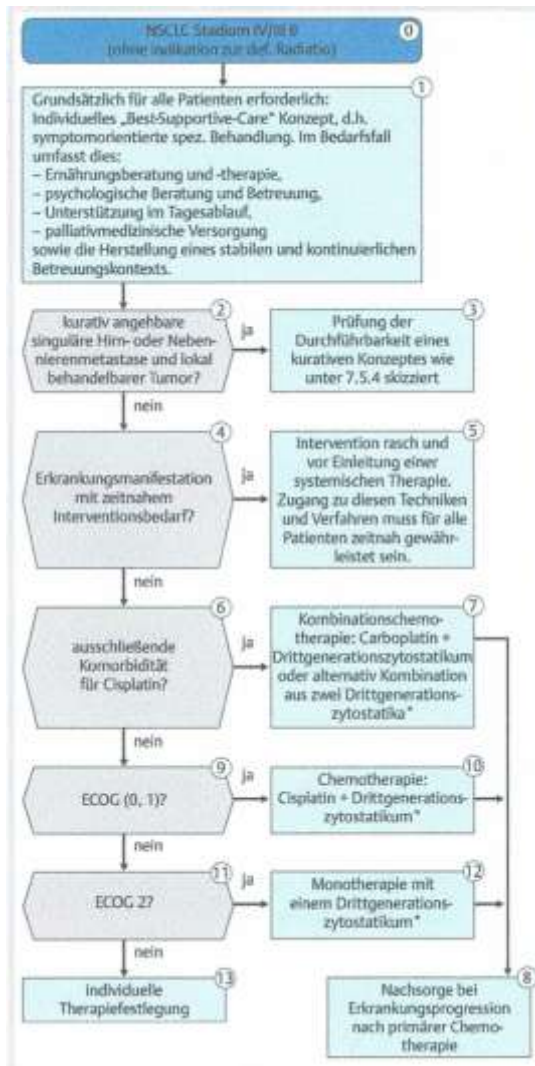


Abbildung 4: Algorithmus Stadium IV/III B

## Pancoast-Tumore

### Wesentliche Empfehlungen zur Therapie der Pancoast-Tumore (nach [24])

- Neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Resektion
- Bei Kontraindikationen zur Chemotherapie: Neoadjuvante Radiotherapie mit anschließender Resektion
- Bei Inoperabilität definitive Radio-/Chemotherapie (alle Entscheidungen im interdisziplinären Kontext)

## 2. Zielstellung

Die vorliegende Studie wurde unter folgenden Fragestellungen bearbeitet:

- Welche demographischen Daten können erhoben werden ?
- In welchem Tumorstadium (TNM 7.Edition) befinden sich die Patienten bei Erstdiagnose ?
- In welchem Allgemeinzustand (ECOG-Stadium) befinden sich die Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ?
- Welches Komorbiditätsspektrum besteht bei den Patienten ?
- Welche First-Line-Therapieregime kommen zur Anwendung ?
- Bestehen, bezogen auf die initiale Behandlung der Patienten, Abweichungen von den Leitlinienempfehlungen?
- Wie häufig wird von den aktuellen Therapieempfehlungen abgewichen ?
- Welche Begründungen für abweichende Therapieregime lassen sich herausarbeiten ?
- Lassen sich spezielle patientenbezogene und/ oder erkrankungsspezifische/klinische Faktoren/Charakteristika herausarbeiten, die in besonderem Maße zu abweichenden Therapieempfehlungen führen ?
- Entstehen durch ein Abweichen von leitliniengerechten Therapiekonzepten Auswirkungen auf das Gesamt- bzw. rezidivfreie Überleben ?

- Können erkrankungsspezifische Faktoren gefunden werden, die in besonderem Maße berücksichtigt werden müssen, um eine leitliniengerechte Therapie zu gewährleisten ?

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Allgemeines**

Die Datenerhebung in der vorliegenden Arbeit erfolgte retrospektiv. Zunächst wurden sämtliche Patienten mit der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms ermittelt, die im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2011 am Diakoniekrankenhaus Halle/Saale, einer Klinik der Basisversorgung mit TÜV-zertifiziertem Lungenkrebszentrum (ISO 9001:2008), eine First-Line-Therapie (Erstlinientherapie) erhielten. Die konsekutive Erfassung der Patienten mit den benötigten Diagnosen wurde gewährleistet durch eine gezielte rückwirkende Abfrage der entsprechenden ICD-10-Codes (C-34) für den Untersuchungszeitraum über die medizinische Dokumentationsabteilung des Krankenhauses. In einem nächsten Schritt wurden anhand folgender Einschlusskriterien die für die Datenerhebung relevanten Fälle aus dem Datenpool herausgefiltert:

1. Rekrutierungszeitraum Januar 2010 – Dezember 2011, d.h. die Sicherung der Erstdiagnose der Erkrankung sowie die Durchführung der First-Line-Therapie mussten in diesem Zeitraum erfolgt sein.
2. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit histologisch – bzw. zytologisch gesichertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom.



3. Es mussten im Computersystem bzw. im Archivbestand der Klinik vollständige Daten zur Erstlinientherapie sowie zu den zu erfassenden klinischen Parametern vorliegen.

Die Arbeit fokussiert explizit nur die angewandten First-Line-Therapieregime. Auf die Auswertung von Diagnostik, Second-Line- sowie weiteren Folgetherapien wurde bewusst verzichtet.

Insgesamt befanden sich im Rekrutierungszeitraum 190 Patienten mit einem Bronchialkarzinom jeglicher Histologie in Behandlung.

Hiervon fanden 38 Patienten keine Berücksichtigung, bei denen eine abweichende histologische bzw. zytologische Diagnose festgestellt wurde, darunter 31 kleinzellige-, 4 mischzellige- sowie 3 Karzinoidtumore. Ein unvollständiger Datenbestand im Sinne der Einschlusskriterien fand sich in insgesamt 4 Fällen. In Zusammenschau dieser nicht berücksichtigten Fälle gingen somit die Daten von 148 Patienten in die Untersuchung ein.

Die Erfassung der klinischen Daten erfolgte durch Sichtung der vom Archiv angeforderten Krankenakten. Zusätzlich wurde das klinikinterne EDV-Dokumentationssystem ORBIS-NICE ® genutzt, um elektronisch archivierte Arztbriefe und Befunde einzusehen. Sämtliche eingeschlossenen Fälle wurden initial im interdisziplinären Tumorboard der Klinik (bestehend aus den Fachdisziplinen Radiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Thoraxchirurgie sowie Innere Medizin) besprochen. Die getroffenen Entscheidungen waren entsprechend schriftlich protokolliert und elektronisch erfasst.

Die so erfassten Daten wurden schließlich elektronisch und durch ID-Nummern anonymisiert in eine vorbereitete Eingabemaske in Microsoft-Excel 2007 ® übertragen.

## **3.2 Art der erfassten Daten**

### **3.2.1 Leitliniengerechte Behandlung**

Zur weitergehenden Analyse der Leitlinientreue wurden die rekrutierten Fälle den Gruppen „leitliniengerechte Behandlung“ oder „von der Leitlinie abweichende Behandlung“ zugeordnet. Als Grundlage dieser Zuordnung diente die aktuell gültige interdisziplinäre S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der deutschen Krebsgesellschaft (Stand 02/2010; gültig bis 28.2.2015). Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte stadienabhängig anhand der jeweiligen Algorithmen aus dem Leitlinienkapitel „Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms“ (näheres zur Leitlinie und Darstellung der Algorithmen siehe Einleitung).

Um eine zweifelsfreie und nachvollziehbare Einordnung zu gewährleisten, wurde für jeden einzelnen Fall getrennt analysiert, ob der jeweilige (für das initiale Tumorstadium empfohlene) Algorithmus für die First-Line-Therapie bis zum Ende verfolgt wurde. War dies nicht der Fall, so wurde der betreffende Fall als „von der Leitlinie abweichend behandelt“ gewertet und die entsprechende Begründung für ein abweichendes Therapieregime dokumentiert. Zur Systematisierung und besseren Auswertbarkeit wurden bezüglich des Begründungsspektrums für abweichende Therapieregime 4 Subgruppen gebildet (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Begründungskategorien für abweichende Therapieregime

Reduzierter Allgemeinzustand
Technische Faktoren
Patientenentscheidung
Sonstige

### 3.2.2 Patientenbezogene Daten

Neben ID-Nummer, Alter und Geschlecht wurde zur qualitativen Einordnung des Allgemeinzustandes der in den Akten dokumentierte klinisch evaluierte ECOG-Performance-Status bei Erstvorstellung übertragen. Zur Einschätzung des Ausmaßes bestehender Komorbiditäten wurde zusätzlich für jeden Patienten der Charlson-Comorbidity-Index erstellt (Erläuterungen zu ECOG und Charlson-Index siehe Einleitung). Um eine verbesserte Darstellbarkeit und statistische Analyse zu gewährleisten, wurde aus jedem Charlson-Gesamtwert eine individuelle Schweregrad-Einteilung erstellt (Details siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Patientenbezogene Daten

Variablenname	Dimension/Wertelabel	Kommentar
ID-Nummer	[001–148]	
Alter	[Jahre]	zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
Geschlecht	[1=männlich] [2=weiblich]	
ECOG	[0 1 2 3 4]	Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit des Patienten
Charlson Comorbidity Index	[0- 37]	Komorbiditätsscore

Schweregrad Komorbidität	[Charlson 0=SG <sup>1</sup> 1] [Charlson 1-2=SG 2] [Charlson 3-4=SG 3] [Charlson > 5=SG 4]	SG 1=keine Erkrankungen SG 2=leichte Erkrankung SG 3=mäßige bis schwere Erkrankung SG 4=sehr schwere Erkrankung
-----------------------------	---	--

<sup>1</sup>:Schweregrad

### 3.2.3 Histopathologie

Die histopathologische Beurteilung der Tumorgewebe erfolgte anhand der 7. Auflage der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der UICC (gültig ab 2010, näheres siehe Einleitung). Die histopathologische Befundung erfolgte durch das Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie in einigen Fällen durch ein weiteres zertifiziertes Institut in Halle. Sofern in der Dokumentation nachvollziehbar, wurden außerdem zytologische Befunde erfasst (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Pathologie

Variablenname	Dimension/Wertelabel	Kommentar
T-Stadium	[T1 - T4]	
N-Stadium	[N0-N3]	
M-Stadium	[M0-M1]	
Stadium	[0 - 4]	
Histologie/Zytologie	1=Plattenepithel-Karzinom 2=Adenokarzinom 3=sonstige	<u>sonstige</u> : nicht näher spezifiziertes NSCLC, Pancoast-Tumor (nicht näher bezeichnet)

Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der TNM- Klassifikationen wird im Ergebnisteil zur Wahrung der Übersichtlichkeit auf deren Angabe verzichtet. Angegeben werden die Anhand der TNM-Klassifikation klinisch bzw. pathologisch eingeordneten UICC-Stadieneinteilungen (zum Zeitpunkt der Erstdiagnose). Für Patienten, die im Rahmen der Erstlinientherapie eine Operation mit entsprechender histopathologischer Untersuchung des Präparates erhielten, wurden die pathologisch eingeordneten Tumorstadien herangezogen („p-Staging“). In allen anderen Fällen beziehen sich die angegebenen Stadien auf die klinisch diagnostizierten TNM-Parameter („c-Staging“).

### 3.2.4 Daten zur Erstlinientherapie

Anhand der vorliegenden Dokumentationsunterlagen wurde für jeden Fall erfasst, ob es sich um ein monotherapeutisches- oder multimodales Therapiekonzept handelte. Hierzu wurden die Variablen Operation, Chemotherapie, Radiotherapie sowie best supportive care (supportive Behandlungsmaßnahmen) aufgenommen (siehe Tab. 7).

Tabelle 7: Daten zur Erstlinientherapie

Variablenname	Dimension/Wertelabel
Operation	0=trifft zu 1=trifft nicht zu
Chemotherapie	0=trifft zu 1=trifft nicht zu
Radiotherapie	0=trifft zu 1=trifft nicht zu
best supportive care/keine Therapie	0=trifft zu 1=trifft nicht zu

### 3.2.5 Verlaufsparmeter

Als Parameter für die Verlaufsbeobachtung sowie zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben erfasst. Zur statistischen Erstellung dieser Parameter wurde die Beobachtungszeit in Monaten herangezogen. (Kommentare siehe Tabelle 8). Der Rekrutierungszeitraum betrug 24 Monate (Januar 2010 bis Dezember 2011). Um zu gewährleisten, dass auch der letzte eingeschlossene Patient noch ausreichend lange nachverfolgt werden konnte, schloss sich daran eine 12-monatige Nachbeobachtungsperiode an. Somit endete die Studie am 31.12.2012. Als Beginn des Beobachtungszeitraums wurde das Datum der histologischen bzw. zytologischen Erstdiagnose des jeweiligen Patienten festgelegt. Sofern in den Patientenakten kein Ereignis dokumentiert war, erfolgte eine entsprechende Anfrage bei den behandelnden Hausärzten. Konnte keine Information zum Eintreten eines Ereignisses ermittelt werden, wurde als Abschluss der Beobachtung der letzte Patientenkontakt verwendet und die betroffenen Patienten als „zensiert“ gewertet. Der (in den Krankenakten dokumentierte) Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs oder PD (definiert als mindestens 25-prozentige Zunahme der Tumormasse und/oder Auftreten neuer Herde) wurde als Endpunkt der Beobachtung bezüglich des progressionsfreien Überlebens herangezogen.

Tabelle 8: Verlaufsparmater

Variablenname	Dimension/Wertelabel	Kommentar
Beobachtungszeit	[Monate]	Zeit von ED <sup>1</sup> bis Ausscheiden aufgrund loss to follow up <sup>2</sup> oder Ereigniseintritt
Ereignis: Tod/Rezidiv	0=Ereignis nicht eingetreten 1=Ereignis eingetreten	
Progressionsfreies Überleben	[Monate]	Zeit von ED bis Auftreten eines Rezidivs oder Tod
Gesamtüberleben	[Monate]	Zeit von ED bis Tod oder loss to follow up

1:Erstdiagnose

2:Deutsch: "Der Nachbeobachtung verloren gegangen"

### 3.3 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten sowie die Erstellung der Grafiken und Abbildungen erfolgte anhand der Computerprogramme WinSTAT für Microsoft-Excel ® sowie SPSS ® (Version 15).

Zum Vergleich der Behandlungsgruppen „leitliniengerecht“ und „von der Leitlinie abweichend behandelt“ im Hinblick auf einzelne erfasste nominal- und ordinalskalierte Daten (Geschlecht, ECOG, Komorbidität, Tumorstadium, Histologie) wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt. Für Mittelwertvergleiche (Alter) wurde der T-Test angewandt. Zur Untersuchung des (gleichzeitigen) Einflusses mehrerer Variablen auf die Therapieentscheidung kam das Verfahren der logistischen Regression zur Verwendung. Als Signifikanzniveau wurde  $p \leq 0,05$  festgelegt. Überlebensanalysen erfolgten mittels Kaplan-Meier Methode und Cox-Regression.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika der Gesamtpopulation

Tabelle 9 stellt zunächst eine Übersicht über die erfassten Variablen zur Charakterisierung aller untersuchten Fälle dar (sämtliche Mengen- und Prozentangaben beziehen sich auf n=148 erfasste Fälle). Zur weitergehenden Analyse der einzelnen Subgruppen sei auf die folgenden Abschnitte verwiesen.

Tabelle 9: Charakteristika der Gesamtpopulation

<b>Anzahl gültige Fälle</b>	148	
<b>Mittleres Alter bei ED<sup>1</sup> [Jahre ± s<sup>2</sup>]</b>	67,4 ± 10,8	Median 68,5
<b>Geschlecht</b> <i>n (%)</i>	männlich 107 (72)	weiblich 41 (28)
<b>ECOG</b>		<i>n (%)</i>
	0	9 (6)
	1	101 (68)
	2	27 (18)
	3	8 (6)
	4	3 (2)
<b>Schweregrad Komorbidität</b>	1	29 (19)
	2	72 (49)
	3	35 (24)
	4	12 (8)
<b>Tumorstadium</b>		<i>n (%)</i>
	I	39 (26)
	II	20 (14)
	III	34 (23)
	IV	55 (37)



<b>Histologie/Zytologie</b>	Plattenepithelkarzinom	50 (34)
	Adenokarzinom	81 (55)
	Sonstige	17 (11)
<b>Beobachtungszeit [Monate<math>\pm</math>s]</b>	15,8 $\pm$ 9,9	Median 15,5
<b>Loss to follow up<sup>3</sup> n (%)</b>	7 (5)	
<b>PD<sup>4</sup> im Beobachtungszeitraum n (%)</b>	48 (32)	
<b>Monotherapie</b> alleinige Operation alleinige Radio- oder Chemotherapie		<i>n (%)</i>
		<b>86 (58)</b>
		41 (28)
		45 (30)
<b>Multimodale Therapie</b>		<b>53 (36)</b>
<b>Best supportive care</b>		<b>9 (6)</b>
<b>leitliniengerecht behandelt</b>		126 (85)
<b>nicht leitliniengerecht behandelt</b>		22 (15)

1: Erstdiagnose

2: Standardabweichung

3: Deutsch: „Der Nachbeobachtung verloren gegangen“

4: Progressive disease (Definition siehe Seite 24)

## 4.2 Charakteristika der Subgruppen leitliniengerecht/abweichend behandelt

### 4.2.1 Leitliniengerechte Behandlung

Insgesamt konnte bei 126 der 148 untersuchten Fälle (85%) eine den Leitlinienempfehlungen entsprechende Erstlinientherapie festgestellt werden, 22 Patienten (15%) wurden abweichend von den Therapieempfehlungen behandelt (siehe Abb. 5).

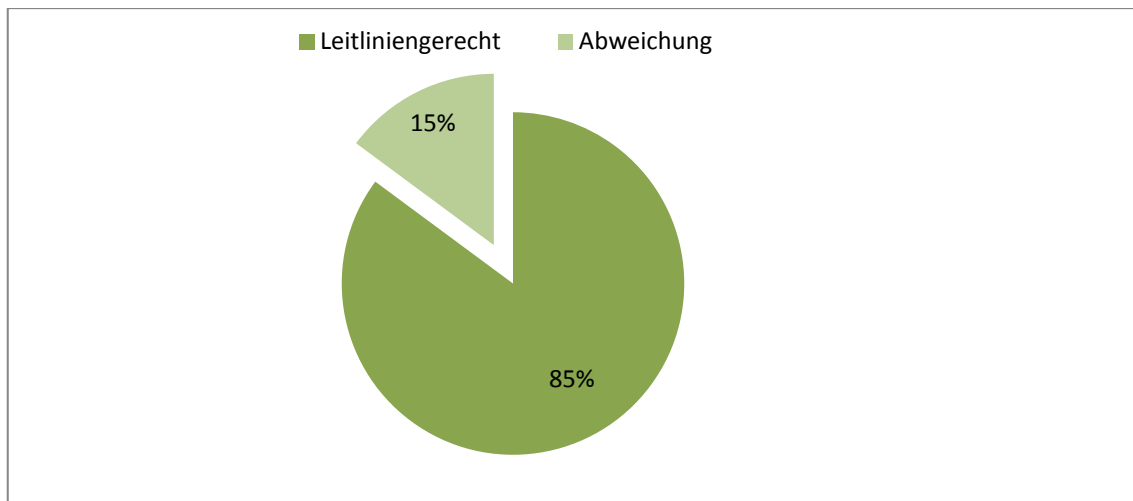


Abbildung 5: Häufigkeit des Abweichens von Leitlinienempfehlungen (n=148)

#### 4.2.2 Altersverteilung

Die Altersspanne der 126 leitliniengerecht behandelten Patienten betrug 34 – 88 Jahre, Median und Mittelwert lagen bei 68,5 bzw.  $67 \pm 10,9$  Jahren. Es zeigte sich eine Konzentrierung auf ein mittleres bis höheres Lebensalter: Die größte Gruppe bildeten mit 61 Patienten die 65 – bis 79 –jährigen (49%). Älter als 80 Jahre waren 17 Patienten (13%; siehe Abb. 6). Innerhalb der Gruppe der 22 abweichend behandelten zeigte sich eine inhomogenere Verteilung, jedoch befand sich auch hier der größere Anteil in einem höheren Lebensalter: 13 Patienten (59%) befanden sich im Alter von 65 bis 79 Jahren, 2 Patienten waren älter als 79 Jahre (siehe Abb. 7). Die Altersspanne in dieser Gruppe betrug 51 – 88 Jahre, Mittelwert und Median lagen bei  $69,1 \pm 10,5$  bzw. 69,5 Jahren. Die Mittelwerte der beiden Subgruppen unterschieden sich nicht signifikant (T-Test:  $p=0,405$ ; siehe Abb. 8). In der Regressionsanalyse konnte ein Einfluss des Alters auf die Behandlung nicht nachgewiesen werden ( $p=0,955$ ).

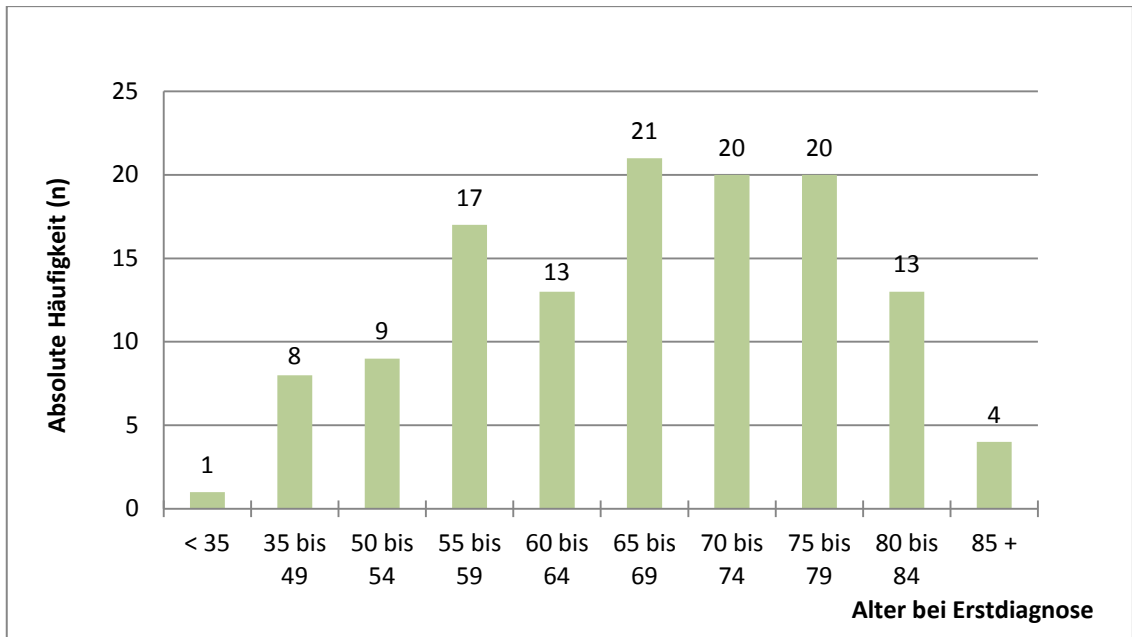


Abbildung 6: Altersverteilung bei Erstdiagnose (leitliniengerecht behandelte)

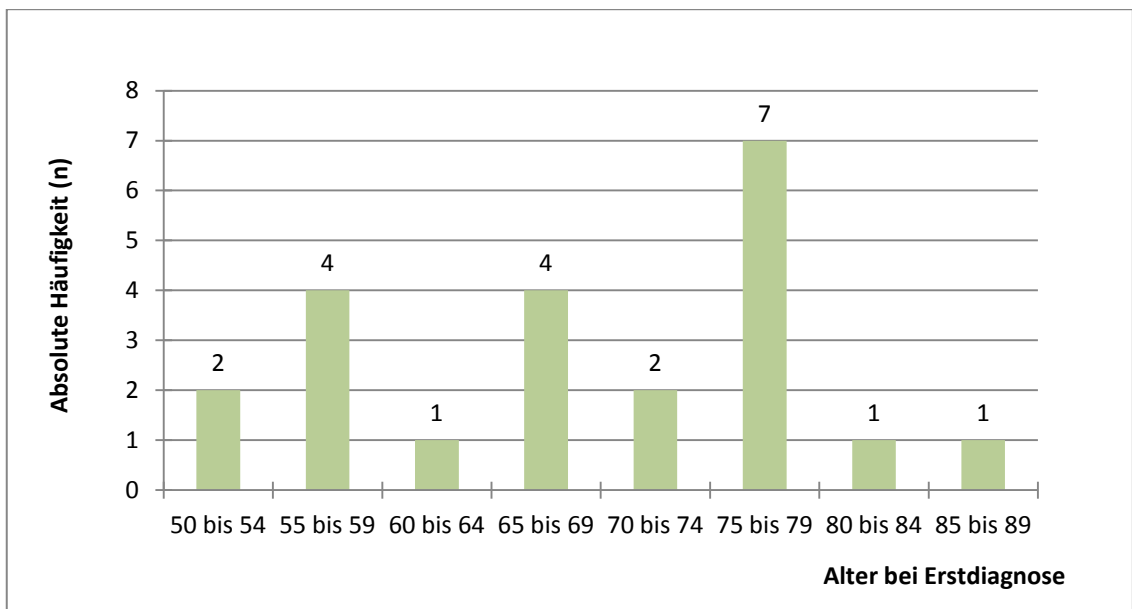


Abbildung 7: Altersverteilung bei Erstdiagnose (abweichend behandelte)

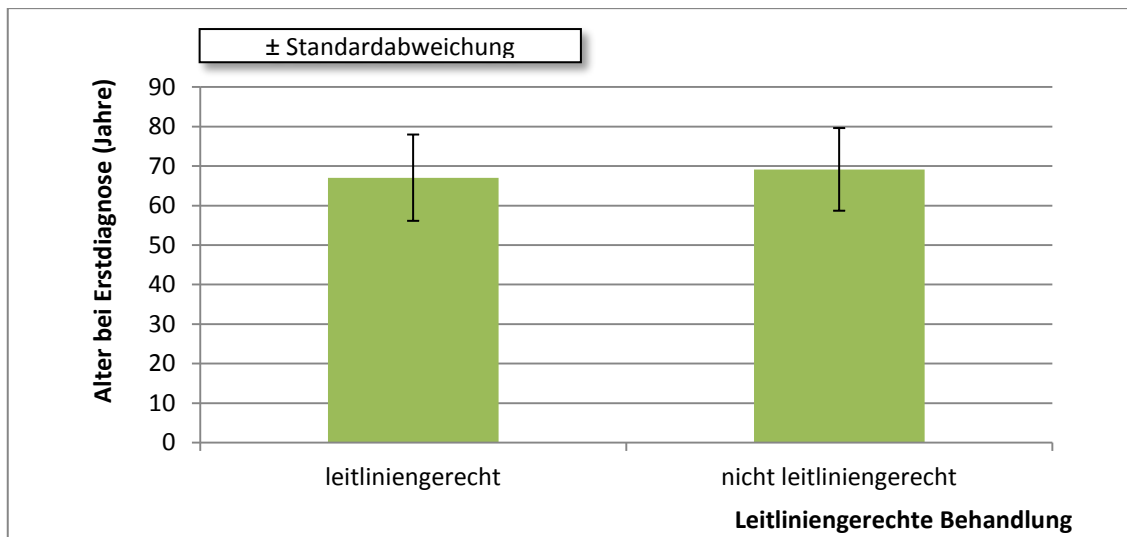


Abbildung 8: Mittleres Lebensalter in den Behandlungsgruppen

#### 4.2.3 Geschlechtsverteilung

Bezüglich der Geschlechtsverteilung fand sich in beiden Behandlungsgruppen ein deutliches Übergewicht zulasten des männlichen Geschlechts: 93 (74%) der 126 leitliniengerechten Fälle waren Männer, 33 (26%) waren Frauen.

Unter den abweichend behandelten Fällen befanden sich 14 (64%) Männer und 8 (36%) Frauen (siehe Abb. 9). Unter der Fragestellung bezüglich eines Einflusses des Geschlechts auf leitliniengerechte Behandlung ließ sich kein signifikanter Zusammenhang ermitteln ( $p=0,461$ ).

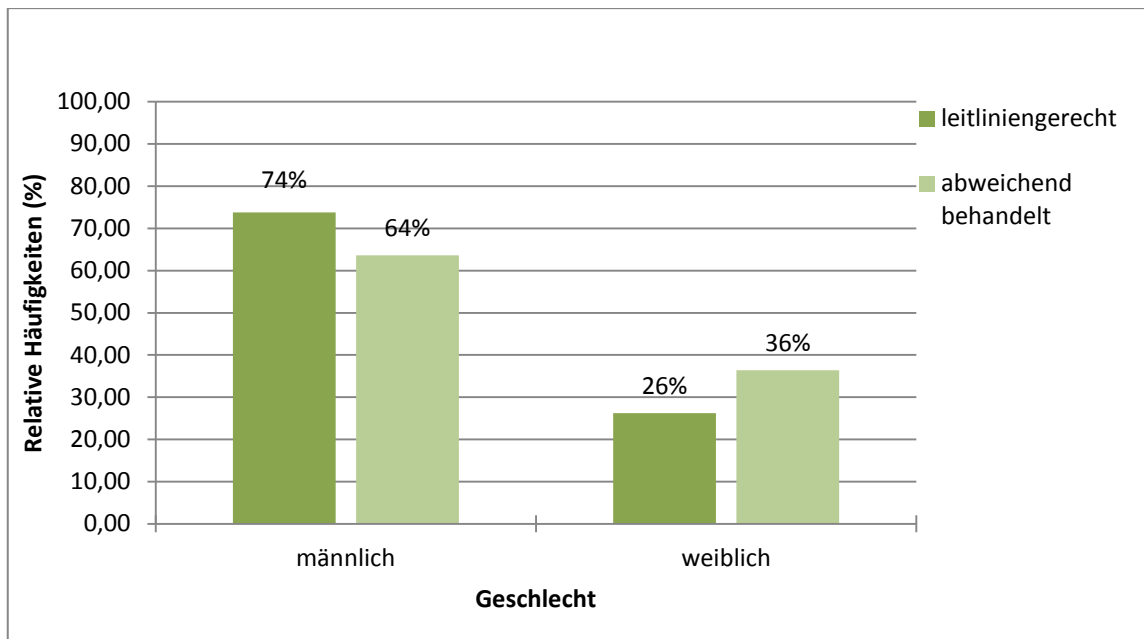


Abbildung 9: Geschlechtsverteilung in den Behandlungsgruppen

#### 4.2.4 ECOG und Komorbidität

Die klinisch evaluierten ECOG-Gruppen der leitliniengerecht behandelten Patienten reichten von 0 bis 4, wobei mit 88 (70%) der größte Teil der Patienten auf Gruppe 1 entfiel. Auf Gruppe 0 entfielen 9 Patienten (7%), Gruppe 2 enthielt 19 Patienten (15%), die Gruppen 3 und 4 waren mit 8 und 2 Patienten (6% und 2%) am geringsten vertreten. Der Median lag bei 1.

Innerhalb der abweichend behandelten Gruppe entfiel der größte Anteil mit 13 von 22 Fällen (59%) ebenfalls auf ECOG 1, 8 Fälle (36%) wiesen einen ECOG von 2 auf, ECOG 0 und 3 waren hier nicht vertreten. Einem der 22 Fälle (5%) wurde ein ECOG von 4 zugewiesen (siehe Abb. 10). Der Median lag in dieser Gruppe ebenfalls bei 1.

Die ECOG-Werte zwischen den Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant ( $p=0,071$ ).

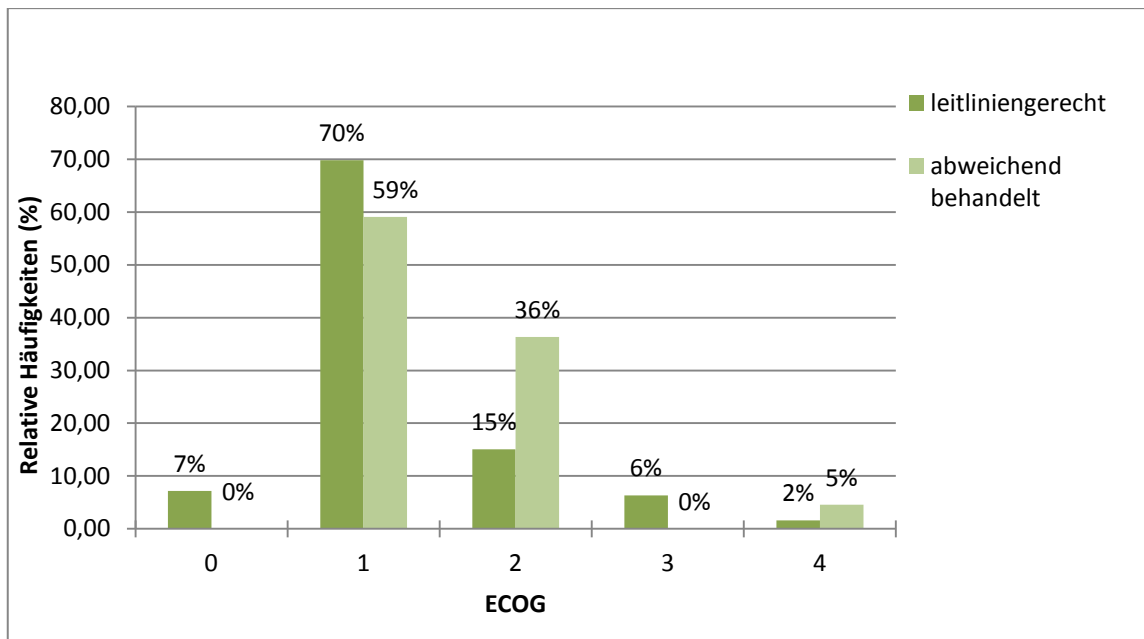


Abbildung 10: ECOG in den Behandlungsgruppen

Abbildung 11 zeigt die ermittelten Komorbiditäts-Schweregrade (SG): Sie reichten in beiden Gruppen von 1-4. 60 der 126 leitliniengerecht behandelten Patienten (48%) erreichten SG 2, jeweils 28 Patienten (22%) SG 1 und 3 sowie 10 Patienten (8%) SG 4. Der Median in dieser Gruppe lag bei 2. In der Gruppe der abweichend behandelten Patienten war mit 12 der 22 Patienten (55%) ebenfalls die Mehrzahl dem SG 2 zuzuordnen. Es folgte in der Häufigkeitsverteilung SG 3 mit 7 Patienten (32%). SG 1 und 4 waren somit am geringsten vertreten mit 1 (4%) bzw. 2 (9%) Patienten. Der Median in dieser Gruppe lag somit ebenfalls bei 2. Die SG unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant ( $p=0,212$ ).

Die zahlenmäßig am häufigsten vertretene Entität war die COPD bei 40% aller Patienten. Es folgten die koronare Herzerkrankung mit 20%, Diabetes mellitus Typ II

(18%) sowie die pAVK bei 17% der Patienten. In 20% der Fälle fanden sich keine (dokumentierten) Komorbiditäten.

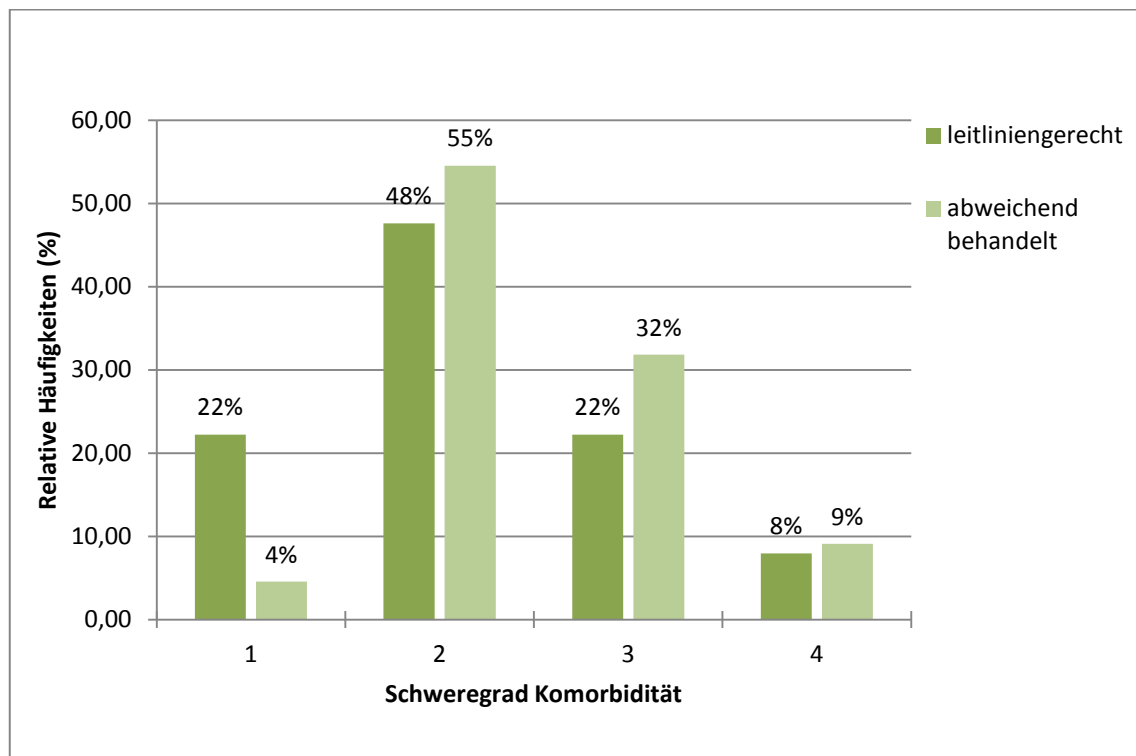


Abbildung 11: Komorbiditäts-Schweregrade in den Behandlungsgruppen

Ein Einfluss auf die Therapieentscheidung konnte in der Regressionsanalyse weder für den klinisch erhobenen Allgemeinzustand ( $p=0,620$ ) noch für den Komorbiditäts-Schweregrad nachgewiesen werden ( $p=0,575$ ).

#### 4.2.5 Histopathologie

Ein histologischer Befund lag bei insgesamt 120 der 148 Fälle (81%) vor. In den verbliebenen 28 Fällen konnte auf die zytologische Erstdiagnose zurückgegriffen werden. Eine gemeinsame zytologische und histologische Befundung lag für insgesamt 79 Patienten (53%) vor.

In der leitliniengerechten Gruppe stellte mit 68 von 126 Fällen (54%) das Adenokarzinom die häufigste Tumorart dar. Es folgte mit 42 Fällen (33%) das Plattenepithelkarzinom. „Sonstige“ Tumorarten lagen in 16 Fällen (13%) vor, darunter 3 Pancoast-Tumoren sowie 13 nicht näher spezifizierte nicht kleinzellige Karzinome.

Unter den nicht leitliniengerecht behandelten Patienten war ebenfalls das Adenokarzinom mit 13 Fällen (59%) am häufigsten vertreten. Ein Plattenepithelkarzinom war in 8 Fällen (36%) zu finden. „Sonstige“ Tumorarten lagen bei 1 der 22 Patienten (5%) vor (1 nicht näher spezifiziertes nichtkleinzelliges Karzinom (siehe Abb. 12)).

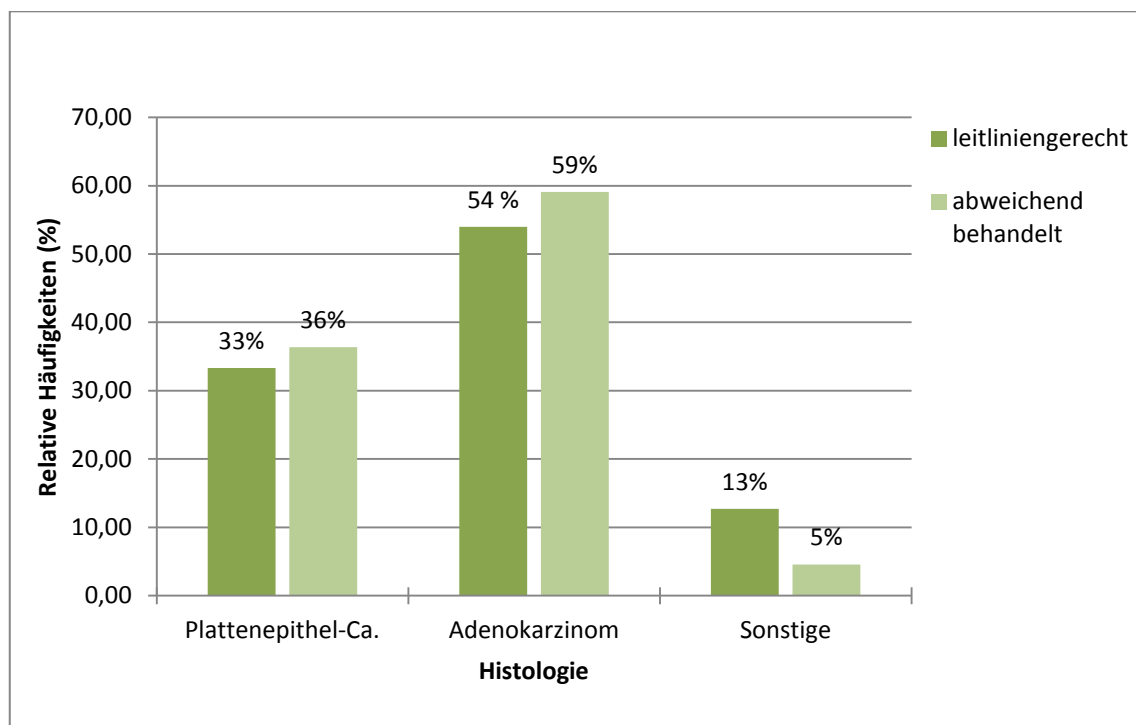


Abbildung 12: Histologie/Zytologie in den Behandlungsgruppen

Signifikante Unterschiede konnten zwischen Geschlecht und Tumorhistologie festgestellt werden: Bei 78% der Frauen des Gesamtkollektivs konnte ein



Adenokarzinom nachgewiesen werden. Demgegenüber lag diese Tumorentität nur bei 41% der Männer vor. Für das Plattenepithelkarzinom galten umgekehrte Häufigkeitsverhältnisse: Dieses trat bei 42% der Männer auf, jedoch nur bei 12% der Frauen. ( $p < 0,001$ ). Ein Einfluss der pathologischen bzw. zytologischen Befunde auf die Therapieentscheidung konnte in der Regressionsanalyse jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,612$ ).

### **4.3 Überlebensdaten**

#### **4.3.1 Tumorstadium und Gesamtüberleben**

Die erhobenen Tumorstadien umfassten die gesamte Spanne von Stadium I – IV (zur Erläuterung der Vorgehensweise zur Stadieneinteilung siehe Kapitel „Patienten und Methoden“). In 67 der 148 Fälle (45%) konnte auf ein p-Staging zurückgegriffen werden, 81 mal (55%) wurde das c-Staging dokumentiert. Abbildung 13 zeigt die Stadienverteilung in der Gesamtpopulation: Mit 55 Fällen (37%) befand sich der größte Teil bereits im metastasierten Tumorstadium IV. Es folgten in der Häufigkeit die Stadien I mit 39 (26%) und III mit 34 (23%) Fällen. Stadium II war mit 20 (14%) der 148 Fälle am geringsten vertreten.

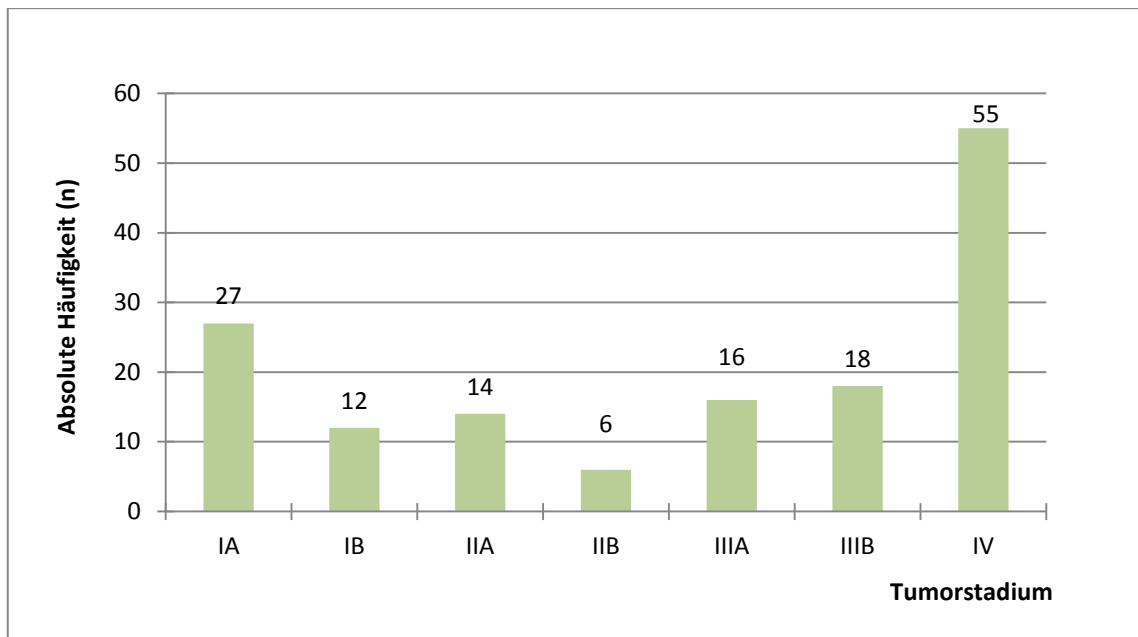


Abbildung 13: Tumorstadien der Gesamtpopulation

Abbildung 14 zeigt die Stadienverteilung gruppiert nach Behandlung: Unter den leitliniengerecht behandelten Fällen zeigte sich eine ähnliche Verteilung wie in der Gesamtpopulation. Der größte Anteil der 126 Patienten befand sich in Stadium IV (n=48; 38%). Stadium I und III waren mit jeweils 31 Patienten (25%) gleich häufig besetzt. 12% (n=16) der Fälle befanden sich in Stadium II.

In der abweichend behandelten Gruppe befand sich die Mehrzahl der Fälle mit n=8 (36%) in Stadium I. Es folgten Stadium IV mit 7 Fällen (32%) sowie Stadium II mit 4 Fällen (18%) und Stadium III mit 3 Fällen (14%).

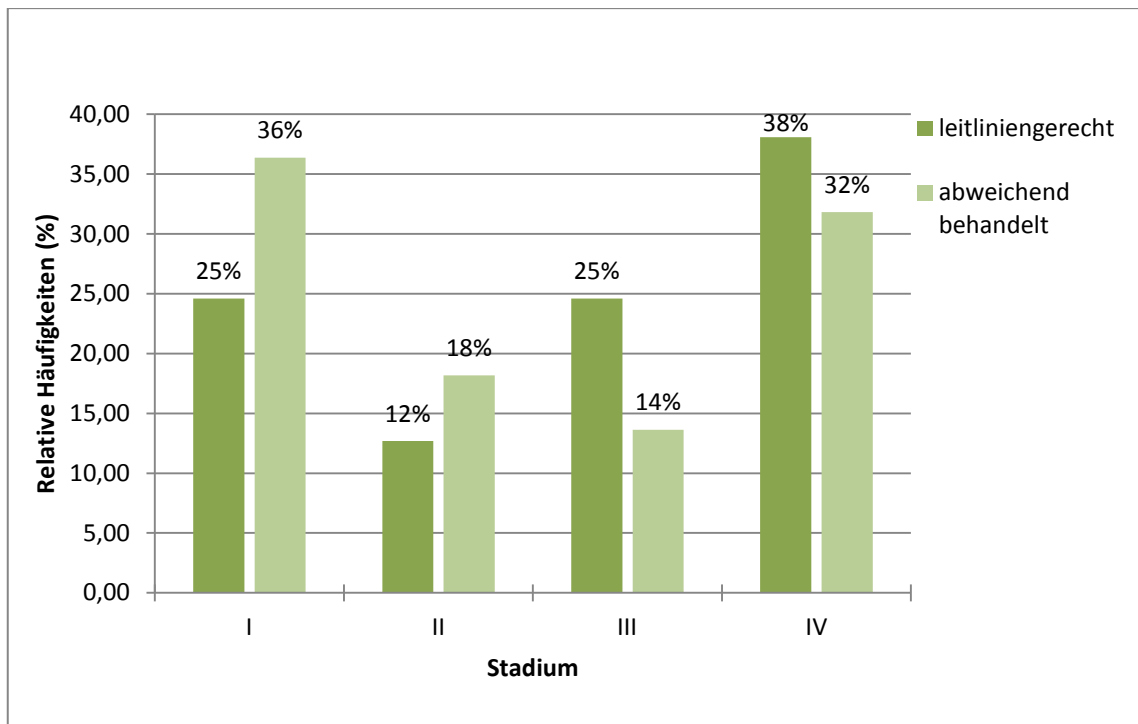


Abbildung 14: Tumorstadien in den Behandlungsgruppen

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten in den einzelnen Tumorstadien bezogen auf die Gesamtpopulation unterschieden sich signifikant (Log- Rank- Test:  $p < 0,001$ ; siehe Abb. 15). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug im Stadium I 92%, im Stadium II 70%, in Stadium III 62 % und in Stadium IV 35 %. Die mittleren Überlebenszeiten betragen in Stadium I 29,3 Monate (95%-KI: 26,5-32,2) und in Stadium II 24,6 Monate (95%-KI: 18,9-30,2), Medianwerte waren hier nicht zu errechnen. Für Stadium III errechnete sich eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten (95%-KI: 15,1-22,9) sowie für Stadium IV von 8 Monaten (95%-KI: 4,9-11,0).

Patienten in Stadium II wiesen gegenüber denen in Stadium I ein 2,2-fach erhöhtes Sterberisiko auf ( $p = 0,089$ ; 95%-KI: 0,8-6,2). In Stadium III war das Risiko 3,8-fach

erhöht ( $p < 0,001$ ; 95%-KI:1,9-8,7); bei Patienten im Stadium IV war ein 7,8-faches Risiko festzustellen ( $p < 0,001$ ; 95%-KI:4,2-16,5).

Bezüglich der Fragestellung nach einem Einfluss des Tumorstadiums auf die Therapieentscheidung konnte in der Regressionsanalyse kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p = 0,213$ ).

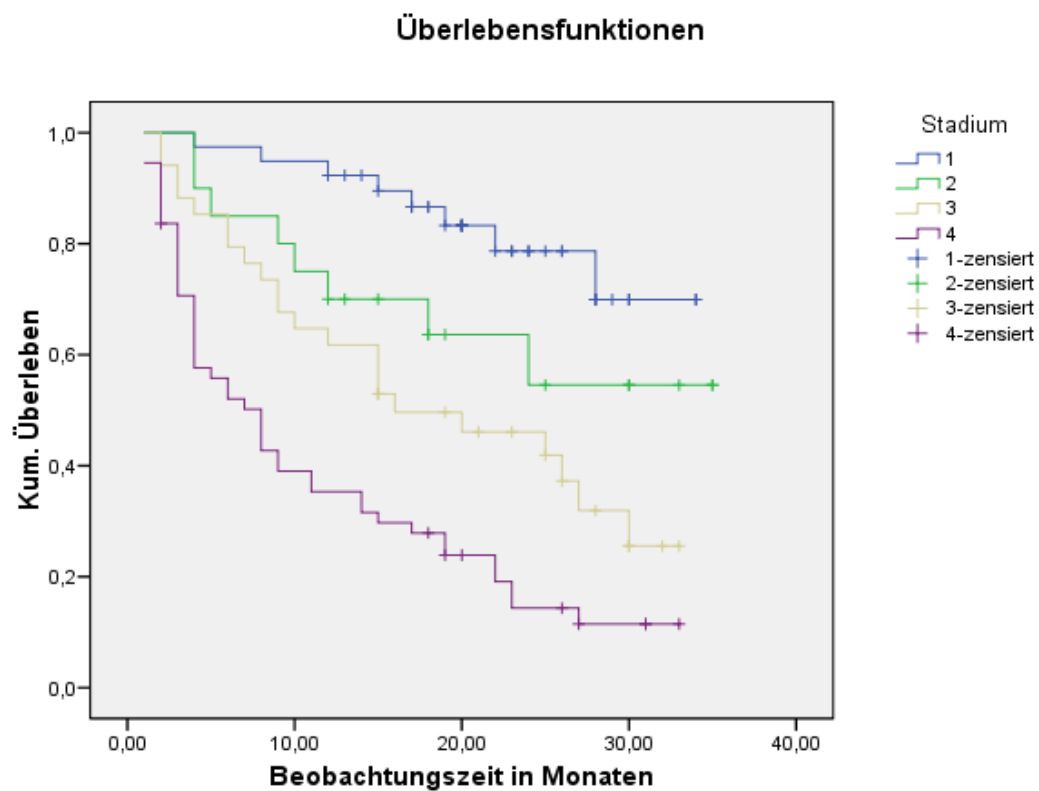


Abbildung 15: Stadienabhängiges Gesamtüberleben (Gesamtpopulation)

#### 4.3.2 Gesamt- und progressionsfreies Überleben in den Behandlungsgruppen

Abbildung 16 stellt die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Gruppen „leitliniengerecht“ und „abweichend behandelt“ dar. Die mediane Beobachtungszeit in der leitliniengerechten Gruppe betrug 15 Monate, in der Gruppe der abweichend behandelten 17 Monate (bei einer 12-Monats-Überlebensrate von 60% in der leitliniengerechten Gruppe und 71% in der abweichend behandelten Gruppe). Die mediane Gesamtüberlebenszeit in der leitliniengerechten Gruppe betrug 19 Monate (KI: 13,8-24,2), in der abweichend behandelten Gruppe war eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 24,4 Monaten (KI: 18,6-30,3) zu verzeichnen (ein Median war hier nicht zu bestimmen). Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Gruppen ( $p=0,11$ ).

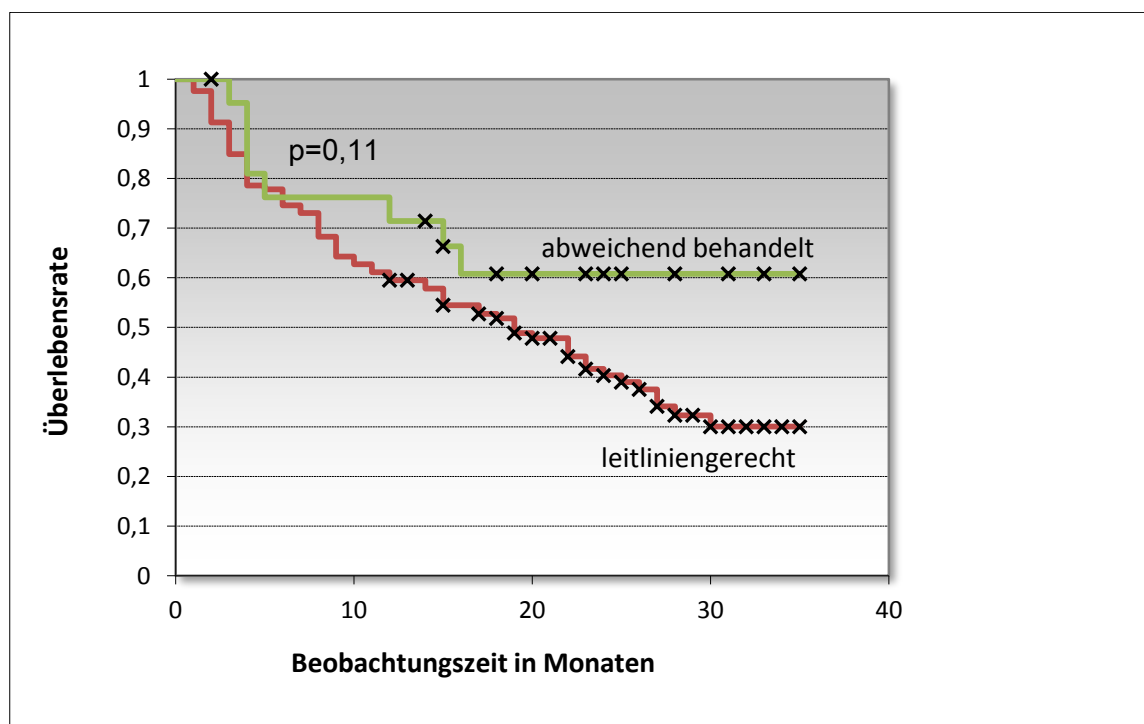


Abbildung 16: Gesamtüberleben in den Behandlungsgruppen

Ein ähnliches Bild ergab sich für das progressionsfreie Überleben (siehe Abb.17). Hier betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der leitliniengerechten Gruppe 11 Monate (KI: 6,9-15,0), in der abweichend behandelten Gruppe 15 Monate (KI: 10,9-19,0).

Auch hier konnten also keine unterschiedlichen Effekte zwischen leitliniengerechten bzw. abweichenden Therapieregimen eruiert werden ( $p=0,45$ ).

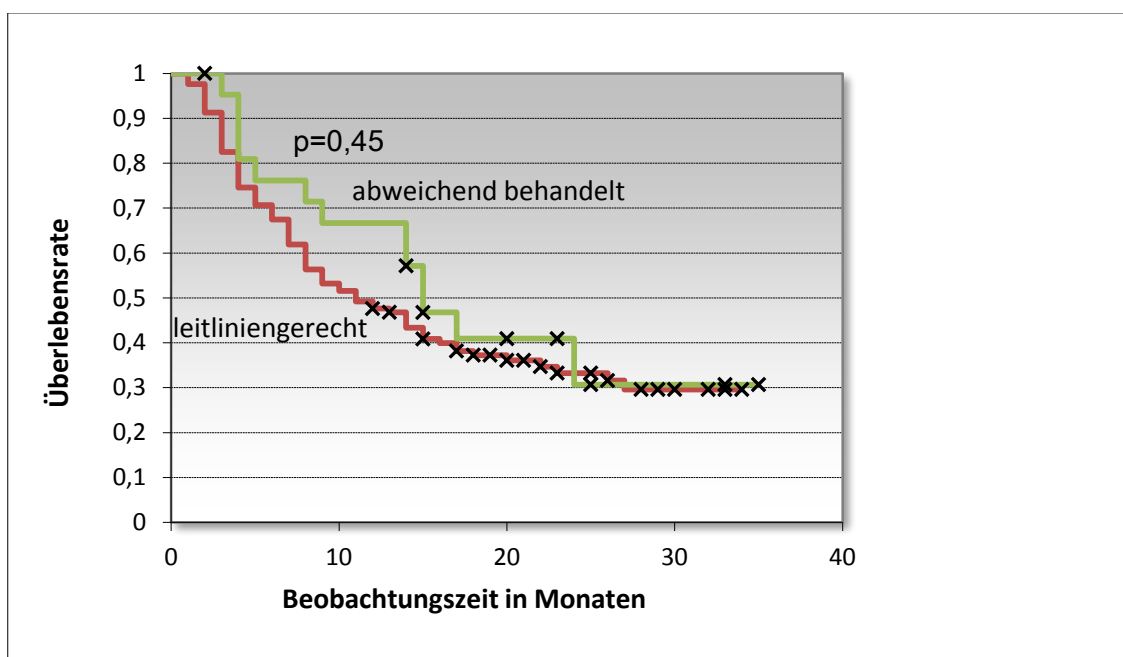


Abbildung 17: Progressionsfreies Überleben in den Behandlungsgruppen

Tabelle 10 fasst die wesentlichen Daten zu Beobachtungszeit und den Ereigniseintritten (Tod/Rezidiv) zusammen. Insgesamt verstarben mit 84 von 148 mehr als die Hälfte der Patienten im Beobachtungszeitraum. In der leitliniengerechten Gruppe verstarb mit 60% der Fälle ein größerer relativer Anteil als in der abweichend behandelten Gruppe (36%). Der relative Anteil an Rezidiven war in beiden Gruppen

annähernd gleich (33% in der leitliniengerechten Gruppe vs. 32% in der abweichend behandelten Gruppe).

Tabelle 10: Beobachtungszeiten und Ereignisse

	<b>Gesamtpopulation (n=148)</b>	<b>Leitliniengerecht (n=126)</b>	<b>Abweichende Therapie (n=22)</b>
Mediane Beobachtungszeit <sup>1</sup> (Monate)	15,5	15	17
Tod n (%)	84 (57%)	76 (60%)	8 (36%)
Rezidiv n (%)	48 (32%)	41 (33%)	7 (32%)

<sup>1</sup>: Zeit von Erstdiagnose bis Ausscheiden aufgrund loss to follow up oder Tod

In der durchgeführten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich weder bezogen auf das progressionsfreie Überleben ( $p=0,268$ ; KI: 0,34-1,33) noch auf das Gesamtüberleben ( $p=0,123$ ; KI: 0,85-3,68) eine Risikoerhöhung für abweichend therapierte Patienten.

#### 4.4 Analyse der Abweichungen von leitliniengerechten Therapieregimen

Tabelle 11 stellt systematisch die Verteilung der festgestellten Abweichungen (stadienabhängig) auf die verschiedenen Begründungskategorien dar.

Tabelle 11: Stadienabhängige Abweichungen

Stadium	I	II	IIIA	IIIB	IV
n (gesamt)	39	20	16	18	55
n (Abweichung)	3	4	--	3	2
Kategorie	Reduzierter AZ <sup>1</sup>	Technische Faktoren/sonstige	--	Technische Faktoren	Sonstige
Definition der Abweichung	Keine systematische MLKD <sup>2</sup>	Neoadjuvante RCT <sup>3</sup>	--	Keine kombinierte RCT	--
Patientenentscheidung (n)	3	2	1	--	4

<sup>1</sup>: Allgemeinzustand

<sup>2</sup>: Mediastinale Lymphknotendisektion

<sup>3</sup>: Radiochemotherapie

Innerhalb der Kategorien „Reduzierter Allgemeinzustand“ und „Technische Faktoren“ resultierten alle festgestellten Abweichungen von den Therapieempfehlungen aus Einzelfallentscheidungen: Drei Fälle im Stadium IA wurden initial als operabel eingestuft, intraoperativ jedoch wurde letztlich aufgrund einer ausgeprägten pulmonalen Funktionseinschränkung und des resultierenden schlechten Leistungsstatus auf die für alle operierten Patienten empfohlene mediastinale Lymphknotendisektion (und somit auf einen onkologisch radikalen Eingriff) verzichtet. In drei Fällen (Stadium IIB) erfolgte initial eine in diesem Stadium nicht empfohlene neoadjuvante Radiochemotherapie. Hierbei handelte es sich um technisch schwierig



zu resezierende Tumoren, so dass sich interdisziplinär für dieses individuelle Vorgehen entschieden wurde, um zunächst eine Tumorverkleinerung zu erreichen. In drei weiteren Fällen (Stadium IIIB) wurde trotz eines initialen ECOG von 1 auf die für dieses Stadium empfohlene kombinierte Radiochemotherapie verzichtet und lediglich eine Chemotherapie durchgeführt. Auch hier erfolgte eine individuelle Entscheidung für diese Vorgehensweise aufgrund des klinischen Gesamtbildes der Patienten, welches trotz definitionsgemäß gutem Allgemeinzustand eine großräumige Radiotherapie als nicht tolerabel erscheinen ließ. Die Kategorie „Sonstige“ umfasst jene Fälle (n=3), bei denen keine definitive Begründung für eine abweichende First-Line-Therapie nachvollzogen werden konnte. Abbildung 18 gibt einen Überblick über die prozentuale Verteilung der verschiedenen Begründungskategorien.

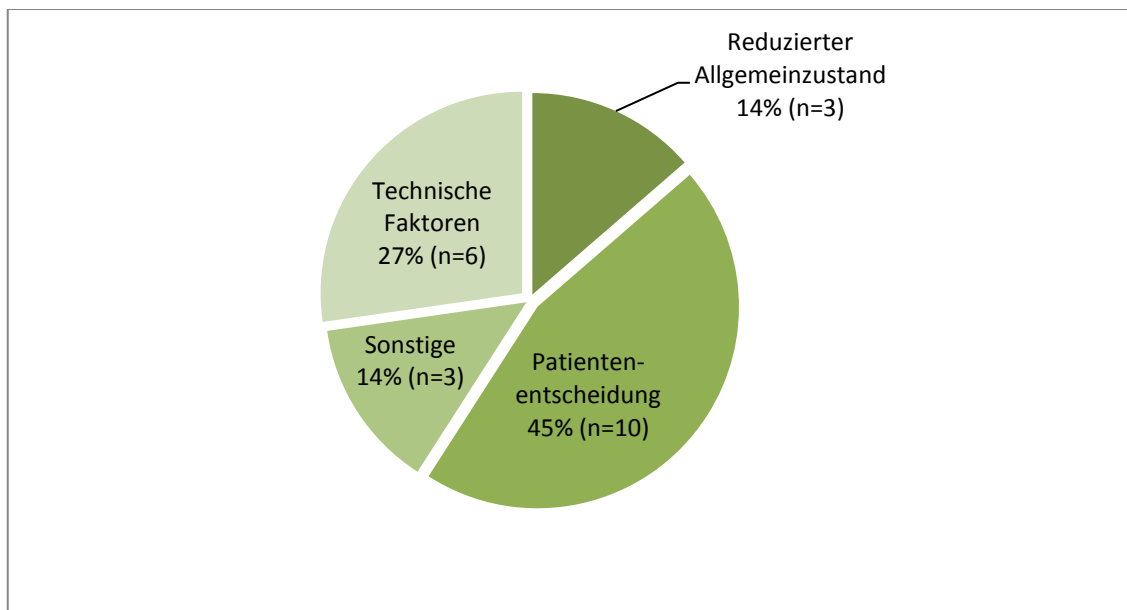


Abbildung 18: Begründungskategorien (von der Leitlinie abweichend behandelte; n=22)

Zur Methodik sei an dieser Stelle erwähnt, dass als „von der Leitlinie abweichend behandelt“ auch jene Fälle definiert waren, die aus eigenem Willen Therapiemaßnahmen ablehnten (Kategorie „Patientenentscheidung“). Der Einschluss dieser Patienten erfolgte aufgrund der Tatsache, dass in den 10 benannten Fällen Maßnahmen abgelehnt wurden, die zuvor im Tumorboard entsprechend der Leitlinienvorgaben beschlossen wurden. Somit konnte auch in diesen Fällen keine empfohlene First-Line Therapie durchgeführt werden. Tabelle 12 zeigt eine zusätzliche Übersicht über die Charakteristika dieser Subgruppe.

Tabelle 12: Charakteristika der Subgruppe „Patientenentscheidung“

n=10			
<b>Mittleres Alter bei ED [Jahre]</b>	73,5 (51-88)		
<b>Geschlecht</b>	männlich	weiblich	
<b>n (%)</b>	6 (60)	4 (40)	
<b>ECOG</b>		n( %)	
	0	--	
	1	5 (50)	
	2	5 (50)	
	3	--	
	4	--	
		<b>n (%)</b>	<b>Definition der Abweichung</b>
<b>Tumorstadium</b>	I	3 (30)	Keine systematische MLKD <sup>1</sup>
	II	2 (20)	Keine adjuvante CT <sup>2</sup> bei pN1 postoperativ
	IIIA	1 (10)	Keine kombinierte RCT <sup>3</sup> bei IIIA4
	IIIB	--	--
	IV <sup>4</sup>	4 (40)	Keine Chemotherapie

<sup>1</sup>: Mediastinale Lymphknotendisektion

<sup>2</sup>: Chemotherapie

<sup>3</sup>: Radiochemotherapie

<sup>4</sup>: Aufgrund Patientenentscheidung keine EGFR-Mutationsanalyse durchgeführt

## **5. Diskussion**

### **5.1 Überblick**

Das Lungenkarzinom nimmt aufgrund seiner hohen Inzidenz sowie der Anzahl der jährlichen Todesfälle national sowie international eine herausragende Rolle unter den Krebserkrankungen ein [1-3]. Die im Februar 2010 publizierte S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms stellt eine hilfreiche Unterstützung für das Management dieser komplexen Erkrankung dar [24]. Mit unserer Studie zur Umsetzung der Leitlinie an einem regionalen Lungenkrebszentrum beabsichtigen wir, zur Verbesserung der bestehenden Datenlage beizutragen.

### **5.2 Datenlage zur Implementierung von Lungenkarzinom-Leitlinien**

Bezüglich der Umsetzung internationaler Leitlinien zum NSCLC liegen Analysen aus Datenbanken mit großen Patientenzahlen vor. So fanden Wang et al. in ihrer retrospektiven Analyse der Umsetzung von Empfehlungen zur Chemotherapie in frühen sowie metastasierten Tumorstadien Umsetzungsgrade zwischen 61,3% bzw. 75% [55]. Zornosa et al. analysierten mit 76% eine ähnliche Umsetzungsrate, wobei hier lediglich metastasierte Tumorstadien betrachtet wurden [56]. Ein umfassenderes Spektrum betrachteten Vinod et al. in einer prospektiven Studie, in der alle Tumorstadien vertreten waren. Hier wurde eine leitliniengerechte Therapie für 71% der Fälle beschrieben [59]. Als Begründungen für abweichende Therapieregime wurden in

dieser Studie die „Entscheidung des Arztes“, „Komorbidität“ sowie „Technische Faktoren“ angeführt.

Andererseits existieren weitere Arbeiten, in denen schlechte Umsetzungsraten von Leitlinienempfehlungen belegt wurden [60-63].

Für Leitlinien aus dem deutschsprachigen Raum existieren zum Durchsetzungsgrad nur wenige valide Daten aus systematischen Analysen. Die Analyse von Blum et. al. leistet hier einen ersten wichtigen Beitrag [58]. Anhand der in unserer Studie herausgefilterten hohen Umsetzungsrate der Leitlinien (in 85% aller analysierten Fälle) können wir die von Blum et al. festgestellte hochgradige Leitlinientreue für stationäre Einrichtungen [58] bestätigen.

Als methodischer Unterschied muss hier jedoch das monozentrische Studiendesign unserer Arbeit gesehen werden, welches die schrittweise Analyse der einzelnen Algorithmen vorsieht, ohne wie Blum et al. anhand von Fragebögen explizit auf die in der Leitlinie publizierten Qualitätsindikatoren einzugehen. Außerdem beschränkt sich die Untersuchung nicht wie einige der vorgenannten Studien lediglich auf einzelne Therapiemodalitäten oder Tumorstadien, sondern schließt sämtliche im Untersuchungszeitraum vorhandenen Therapieregime und Tumorentitäten ein. Dies stellt einen möglichen Einflussfaktor auf die Übereinstimmungsrate dar.

### **5.3 Limitationen**

Folgende methodische sowie inhaltliche Limitationen sind bei der Wertung der Ergebnisse zu berücksichtigen: In der vorliegenden Arbeit wird die Umsetzung der Leitlinie gewissermaßen durch das „hauseigene“ Team thematisiert, worauf an dieser

Stelle als mögliche methodische Einschränkung hingewiesen werden soll. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Analyse und der damit verbundenen Auswertung von Therapieentscheidungen aus der Vergangenheit sind Informationsverluste und somit eine Verzerrung der Einordnung der Entscheidungen möglich.

Ein wichtiger möglicher Störfaktor ist das Auftreten von in der Leitlinie nicht vollständig abgebildeten Konstellationen, vor allem für Patienten in den Stadien IIIA/IIIB (mögliche multimodale Therapiekonzepte, z.B. Radio-/Chemotherapie simultan oder sequentiell). In diesen Fällen sind Verschiebungen in der Interpretation der Umsetzung der Empfehlungen möglich.

Des Weiteren ist der mit 40% relativ hohe Anteil an Patienten in Stadium I/II zu erwähnen (im Normalfall befindet sich der Großteil der Fälle zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Regel bereits in lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadien [64]).

Das - verglichen mit bundesdeutschen Durchschnittsdaten des Robert-Koch-Instituts - niedrigere Durchschnittsalter (die größte Gruppe wird in dieser Arbeit durch die 65- bis 79- jährigen gebildet, wobei in der Statistik des RKI die über 80-jährigen ebenso häufig vertreten sind [1]) erklärt die Tendenz zu früheren Tumorstadien. Zudem befinden sich in der analysierten Population mit 72% mehr Männer als im bundesdeutschen Durchschnitt (nach statistischen Daten des RKI [1]).

Betrachtet man die erhobenen Daten zur Tumorhistologie bzw -zytologie, so fällt in der Gesamtpopulation wie auch in den Subgruppen ein deutliches Übergewicht zugunsten des Adenokarzinoms gegenüber den Plattenepithelkarzinomen auf, was zum Teil durch den etwas höheren Frauenanteil an der Gesamtpopulation zu erklären ist.

Bekanntermaßen bildet im Normalfall das Plattenepithelkarzinom mit etwa 40% die Mehrheit der histologischen Befunde. Da ein Einfluss der pathologischen bzw. zytologischen Befunde auf die Therapieentscheidung in der statistischen Analyse jedoch ohnehin nicht nachgewiesen werden konnte und die histologische Diagnose nur einen geringen Einfluss auf die Beantwortung der vorrangigen Fragestellungen der Studie besitzt, soll das Zustandekommen dieses Ergebnisses hier nicht tiefergehend analysiert werden.

Bezüglich der angewandten statistischen Methoden ist auf die nur mäßig hohe Fallzahl von insgesamt 148 Patienten und den daraus resultierend lediglich 22 verbliebenen Fälle in der abweichend behandelten Gruppe hinzuweisen (durch die Aufteilung der Gesamtpopulation in Behandlungsgruppen sollte zwischen den Gruppen eine strukturelle Ausgewogenheit zur besseren Verwertbarkeit der statistischen Ergebnisse gewährleistet werden). Zwischen den untersuchten Gruppen bestand also keine quantitative Ausgeglichenheit, was vor allem in der Interpretation der statistischen Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Aufgrund der relativ kurzen medianen Beobachtungszeiten von 15 bzw. 17 Monaten in der leitliniengerecht- bzw. abweichend behandelten Gruppe konnten lediglich 12-Monats-Überlebensraten angegeben und längerfristige Effekte der Therapiegruppen auf die Überlebensdaten nicht näher untersucht werden.

## 5.4 Interpretation der Ergebnisse und Fazit

Bezüglich der Begründungen für abweichende Therapieentscheidungen zeigt die Studie ein ausgeprägt heterogenes Spektrum, welches von individuellen bzw. technischen Faktoren abhängt.

Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass durch die Leitlinie (erwartungsgemäß) nicht jeder individuelle Erkrankungsfall abgebildet wird, was den Stellenwert der interdisziplinären Therapieentscheidung (getroffen in Form von interdisziplinären Tumorboards) im Sinne der Qualitätssicherung der Behandlung umso mehr hervorhebt. Bedeutung und Effekt der Durchführung von Tumorboards werden bereits seit längerem untersucht und diskutiert [65-66]. In einer Untersuchung von Osarogiagbon et al. konnte für Patienten, die in interdisziplinären Tumorboards besprochen und entsprechend der Empfehlungen therapiert wurden, Vorteile hinsichtlich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden [67]. Weitere Auswertungen von Tumorkonferenzen belegen deren zentrale Bedeutung für den multidisziplinären Entscheidungsprozess [68,69].

In der Analyse nicht vernachlässigt werden dürfen jene 10 Fälle, in denen aus eigenem Willen Therapiemaßnahmen abgelehnt wurden (Kategorie „Patientenentscheidung“). Eine exakte Evaluation der einzelnen Beweggründe für die entsprechende Patientenentscheidung ist aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit nicht möglich. Einen möglicherweise zentralen Einflussfaktor auf diskrepante Entscheidungen zwischen Patient und Behandler könnte jedoch die individuelle Einschätzung des Allgemeinzustandes (in Form der bereits dargelegten performance-scores) darstellen. Studien belegen eine oftmals schlechtere Bewertung des

Allgemeinzustandes durch den Patienten selbst verglichen mit dem behandelnden Arzt [70,71], so dass eine vorgeschlagene Therapie möglicherweise aus dieser subjektiven Einschätzung des Patienten heraus abgelehnt wird. Untersuchungen zum „shared decision making“ (deutsch: „geteilte Entscheidungsfindung“) [72] bieten hier zahlreiche Lösungsansätze und sind in den weiteren Forschungsprozess bezüglich der Patientenentscheidungen bei onkologischen Erkrankungen mit einzubeziehen.

Der in der vorliegenden Arbeit fehlende Effekt einer leitliniengerechten First-Line-Therapie (verglichen mit nicht leitlinienadhärenter) auf die Überlebenszeiten sowie der nicht signifikante Einfluss der analysierten Parameter auf die Therapieentscheidung kann teilweise auf den relativ kurzen Beobachtungszeitraum sowie die mangelnde quantitative Heterogenität zwischen den Behandlungsgruppen zurückgeführt werden. Ein längeres follow-up (deutsch: „Nachverfolgung“) sowie eine größere und strukturell ausgeglichene Gesamtpopulation wären hier von Vorteil.

Aus den erhobenen Daten der untersuchten Population lassen sich dennoch einige Ansätze ableiten, die zu einer Optimierung der Adhärenz zu den Leitlinienempfehlungen führen können. So ist, auch in kleineren regionalen Einrichtungen mit onkologisch-pneumologischem Schwerpunkt, die Besprechung der Fälle durch ein interdisziplinäres Tumorboard unerlässlich, um eine adäquate und umfassende Analyse jedes einzelnen Erkrankungsfalles zu gewährleisten. Die entsprechende korrekte Einordnung der Patienten in den richtigen therapeutischen Algorithmus anhand von Staging und Allgemeinzustand sowie weiterer (individueller) Erkrankungsfaktoren kann nur durch eine solche multidisziplinäre Zusammenarbeit erreicht werden. Ferner muss vor allem bei Konstellationen, die multimodale



Therapiekonzepte erlauben (z.B. Patienten in Stadium IIIA/IIIB) oder in Fällen, bei denen die „Therapiefähigkeit“ des Patienten in Frage steht, eine sorgfältige interdisziplinäre Evaluierung der therapeutischen Möglichkeiten anhand der vorgegebenen Therapiepfade erfolgen. Bezüglich der durch die Leitlinie abgebildeten multimodalen Therapievorgaben postulieren auch Blum et al. in ihrer Studie ein gehäuftes Auftreten von Abweichungen in dieser Patientengruppe [58], so dass hier offenbar besonders sorgfältig im multidisziplinären Umfeld evaluiert werden muss.

Ein Ansatz zur qualitativen Verbesserung von Entscheidungsprozessen wäre eine regelmäßige (retrospektive) hausinterne Evaluierung der behandelten Fälle, um z.B. Erkrankungskonstellationen zu identifizieren, die häufig zu nicht- leitliniengerechten Therapieentscheidungen führen und somit entsprechende Lösungsansätze zu entwickeln. In diesem Zusammenhang schlagen Quellen aus der Versorgungsforschung regelmäßige Audits zur Verwendung von Leitlinien, Durchführung von Qualitätszirkeln oder lokale Konsensusgruppen zur Übernahme bzw. Anpassung von Leitlinienempfehlungen als Möglichkeiten der Verbesserung von Leitlinienimplementierung und -akzeptanz vor [73,74].

In Zusammenschau der Ergebnisse besteht also weiterhin, vor allem hinsichtlich der Analyse der Umsetzungsraten von Leitlinien sowie der Gründe für mangelnde Leitlinientreue, Bedarf besonders an (prospektiven) Studien, durchgeführt über einen längeren Zeitraum, mit ausreichenden Patientenzahlen und einem multizentrischen Design, um ein differenzierteres Bild zu den aufgeworfenen Fragestellungen zu erhalten und somit eine weitere Verbesserung der Übereinstimmungsraten zu erzielen.

Besonderes Augenmerk ist dabei aus unserer Sicht zu richten auf die Effekte von leitlinienadhärenter –bzw. nicht leitlinienadhärenter Therapie auf „harte“ Outcomeparameter wie rezidivfreies- und Gesamtüberleben, aber auch auf die Begründungen für nicht leitlinienadhärente Therapien. Entsprechende valide Ergebnisse, die auf eine Verbesserung des Therapiemanagements sowie der Outcomeparameter hindeuten, können die Akzeptanz und Durchdringung der erstellten Leitlinien weiter verbessern.

## 6. Zusammenfassung

Hauptzielstellung der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Umsetzung der empfohlenen Algorithmen zur First-Line-Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms aus der AWMF- S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms (Stand 02/2010, gültig bis 28.02.2015). Es wurde für jeden einzelnen Fall getrennt recherchiert, ob der jeweilige (für das initiale Tumorstadium empfohlene) Algorithmus für die First-Line-Therapie bis zum Ende verfolgt wurde.

Die retrospektive Datenauswertung von insgesamt 148 Fällen, die im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2011 am Diakoniekrankenhaus Halle/Saale eine First-Line-Therapie erhielten, zeigte eine von den Leitlinienempfehlungen abweichende Erstlinientherapie bei 15% (n=22) der behandelten Patienten. Hauptgründe für nicht leitlinienadhärente Therapieregime waren „Technische Faktoren“, „Reduzierter Allgemeinzustand“, „Patientenwunsch“ sowie „Sonstige Gründe“. Die Abweichungen verteilten sich auf alle Tumorstadien (I-IV).

Die untersuchten möglichen Einflussfaktoren auf die Anwendung bzw. Nicht-Anwendung leitliniengerechter Therapiekonzepte waren das Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Allgemeinzustand, Komorbidität, Erkrankungsstadium sowie Histopathologischer Befund. Bezüglich dieser Parameter konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen „leitliniengerecht“ und „von der Leitlinie abweichende Behandlung“ ermittelt werden. Auch Gesamt- sowie rezidivfreies Überleben unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht.

Bezüglich der Begründungen für abweichende Therapieentscheidungen zeigte die Studie ein ausgeprägt heterogenes Spektrum, welches von individuellen bzw. technischen Faktoren abhängt.

Zu den wesentlichen Erkenntnissen zählt die zentrale Bedeutung von Tumorboards („Tumorkonferenz“) für die korrekte Einordnung der Patienten in den richtigen Therapiealgorithmus. Vor allem in Erkrankungsstadien, in denen die Anwendung multimodaler Therapiekonzepte angeraten wird, scheint eine solch enge interdisziplinäre Zusammenarbeit wesentlich.

Die Ablehnung einer empfohlenen Erstlinientherapie durch den Patienten selbst (aufgetreten in 10 Fällen des untersuchten Gesamtkollektivs) sowie die entsprechenden Beweggründe sind als intra-individueller Einflussfaktor auf eine nicht-leitlinienadhärente Therapie nicht zu vernachlässigen.

Regelmäßig durchgeführte Qualitätszirkel sowie ein reger (interdisziplinärer) Austausch zur Übernahme bzw. Anpassung und weiteren Verbesserung der Akzeptanz von Leitlinienempfehlungen können zur Steigerung der Behandlungsqualität im Rahmen der Anwendung onkologischer Leitlinien beitragen. Weitere Analysen der Gründe für mangelnde Leitlinienentreue sowie der Effekte von leitlinienadhärenter –bzw. nicht leitlinienadhärenter Therapie auf „harte“ Outcomeparameter wie rezidivfreies- und Gesamtüberleben sind notwendig, um Akzeptanz und Durchdringung der erstellten Leitlinien zu verbessern.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe, Berlin, 2013, S. 56-59.  
[www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/krebs\\_in\\_deutschland\\_2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile) (abgerufen 1.2.2014).
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62 (1): 10-29.
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (2011) Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch.  
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (abgerufen 1.2.2014).
4. Ries L, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. National Cancer Institute. Bethesda, MD.  
[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2002/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/), based on November 2004 SEER data submission, posted to the SEER web site 2005 (abgerufen 2.2.2014).
5. Wynder E. L.; Graham E. A (1950) Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc* 143 (4): 329-336.

6. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R (2000) Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 321(7257):323-329.
7. Davila DG, Williams DE (1993) The etiology of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 68(2):170-182.
8. Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M (2003) Pipe and cigar smoking and major cardiovascular events, cancer incidence and all-cause mortality in middle-aged British men. *Int J Epidemiol* 32(5):802-808.
9. Hecht, SS (1999) Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91(14):1194-1210.
10. Tonini G, D'Onofrio L, Dell'Aquila E, Pezzuto A (2013) New molecular insights in tobacco-induced lung cancer. *Future Oncol* 9(5):649-655.
11. Taylor R, Najafi F, Dobson A (2007) Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 36(5):1048-1059.
12. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, Wu AH, Wichmann HE, Agudo A, Pershagen G, Jöckel KH, Benhamou S, Greenberg RS, Merletti F, Winck C, Fontham ET, Kreuzer M, Darby SC, Forastiere F, Simonato L, Boffetta P (2004) Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer* 109(1):125-131.
13. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ (1997) The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 315 (7114):980-988.

14. Butz M: Beruflich verursachte Krebserkrankungen - Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2010 anerkannten Berufskrankheiten. 10. Auflage Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (Hrsg.), Berlin, 2012, S.52-59.  
[http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/berufl\\_krebs-07-14-06.pdf](http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/berufl_krebs-07-14-06.pdf)  
(abgerufen 4.2.2014).
15. Menzler S, Schaffrath Rosario A, Wichmann HE, Kreienbrock L: Abschätzung des attributablen Lungenkrebsrisikos in Deutschland durch Radon in Wohnungen. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (Hrsg.): Fortschritte der Umweltmedizin. ecomed Medizin, Landsberg, 2006, S. 1-101.
16. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, Hoffmann B, Fischer P, Nieuwenhuijsen MJ, Brunekreef B, Xun WW, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Sommar J, Forsberg B, Modig L, Oudin A, Oftedal B, Schwarze PE, Nafstad P, De Faire U, Pedersen NL, Ostenson CG, Fratiglioni L, Penell J, Korek M, Pershagen G, Eriksen KT, Sørensen M, Tjønneland A, Ellermann T, Eeftens M, Peeters PH, Meliefste K, Wang M, Bueno-de-Mesquita B, Key TJ, de Hoogh K, Concin H, Nagel G, Vilier A, Grioni S, Krogh V, Tsai MY, Ricceri F, Sacerdote C, Galassi C, Migliore E, Ranzi A, Cesaroni G, Badaloni C, Forastiere F, Tamayo I, Amiano P, Dorronsoro M, Trichopoulou A, Bamia C, Vineis P, Hoek G (2013) Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 14(9): 813-822.

17. Wu X, Zhao H, Suk R, Christiani DC (2004) Genetic susceptibility to tobacco-related cancer. *Oncogene* 23(38):6500-6523.
18. Risch A, Plass C (2008) Lung cancer epigenetics and genetics. *Int J Cancer* 123(1):1-7.
19. Sobin LH, Gospodarowicz MK Wittekind CH (eds.): International Union Against Cancer (UICC). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, 2009.
20. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions (2007) The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2(8):706-714.
21. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT (2009) The new lung cancer staging system. *Chest* 136(1):260-271.
22. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D (2005) What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax* 60(12):1059-1065.
23. Silvestri GA et al. American College of Chest Physicians (2007) Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132(3) Suppl:178S-201S.
24. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker JH, Freitag L,



Lübbe AS, Reinhold T, Späth-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeböller H, Böcking A, Bohle RM, Brüske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gütz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hübner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Müller KM, Müller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schönfeld N, Schütte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Deutsche Krebsgesellschaft (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 64(3) Suppl 2: e1-164.

25. Serke M, Schönfeld N (2007) Lungenkarzinom: Diagnostik und Staging. *Dtsch med Wochenschr* 132(21):1165-1169.
26. Rivera MP, Mehta, AC (2007) Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132(3) Suppl:131S-148S.
27. Almeida FA (2012) Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 79(5) Electronic Suppl 1:eS11-16.

28. Kinsey CM, Arenberg DA (2014) Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *Am J Respir Crit Care Med* 189(6):640-649.
29. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, Herndon JE, Patz EF Jr (1999) Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 212(3):803-809.
30. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (eds): World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon, 2004: 9–124.
31. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D (2011) International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6(2):244-285.
32. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP (2013) Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American

- College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143(5 Suppl):e400S-419S.
33. Karnofsky DA, Burchenal JH: The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (ed): Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press, 1949:196.
  34. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982) Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5(6): 649-655.
  35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40(5):373-383.
  36. Firat S, Bousamra M, Gore E, Byhardt RW (2002) Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52(4):1047-1057.
  37. Firat S, Byhardt RW, Gore E (2002) Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(2):357-64.
  38. Birim O, Kappetein AP, Bogers AJ (2005) Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 28(5):759-62.
  39. Simon TG, Beland MD, Machan JT, Dipetrillo T, Dupuy DE (2012) Charlson Comorbidity Index predicts patient outcome, in cases of inoperable non-small

- cell lung cancer treated with radiofrequency ablation. *Eur J Radiol* 81(12):4167-4172.
40. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, Smeenk FW, van Geffen HJ, Coebergh JW (2004) Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 59(7):602-607.
41. Field MJ, Lohr KN: Clinical practice guidelines-directions for a new program. National Academic Press, Washington, 1990, p.8.
42. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E (eds): Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. The National Academies Press, Institute of Medicine, Washington, 2011, p.IX.
43. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR (1999) Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 282(15):1458-1465.
44. Yang J, Han C, Yoon HK, Pae CU, Kim MJ, Park SY, Ahn J (2013) Experiences and barriers to implementation of clinical practice guideline for depression in Korea. *BMC Psychiatry* 13:150.
45. Muche-Borowski C, Kopp I (2011) Wie eine Leitlinie entsteht. *Z Herz- Thorax-Gefäßchir* 25:217-223.
46. Merten M (2006) Leitlinien: Unzureichend umgesetzt. *Dtsch Arztebl* 103(4): A-164 / B-143 / C-142.
47. Haynes RB (1993) Some problems in applying evidence in clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 703:210-225.

48. Steinbrook R (2014) Improving Clinical Practice Guidelines. *JAMA Intern Med* 174(2):181.
49. Mönter N (2010) When guidelines are confronted with health care reality: purpose of guidelines from the perspective of a psychiatrist. *Nervenarzt* 81(9):1069-1078.
50. Van Hoecke H, Vandeplass G, Acke F, Thas O, De Sutter A, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Dhooge I (2014) Dissemination and implementation of the ARIA guidelines for allergic rhinitis in general practice. *Int Arch Allergy Immunol* 163(2):106-113.
51. Manfredi C, Cho YI, Warnecke R, Saunders S, Sullivan M (2011) Dissemination strategies to improve implementation of the PHS smoking cessation guideline in MCH public health clinics: experimental evaluation results and contextual factors. *Health Educ Res* 26(2):348-360.
52. Blum T, Schönfeld N, Kollmeier J, Ammenwerth W, Grüning W, Nehls W, Bauer TT (2011) Lung cancer in Germany - the current state of management. *Pneumologie* 65(1):7-18.
53. Heijmen L, van Laarhoven HW, Punt CJ, van den Hurk D, van der Drift MA, Ottevanger PB, Timmer-Bonte JN (2012) Encouraging results in older patients receiving chemotherapy: a retrospective analysis of treatment guideline adherence in daily practice. *Geriatr Gerontol Int* 12(1):80-85.
54. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE (2012) Factors associated with adherence to chemotherapy guidelines in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 75(2):255-260.

55. Wang Z, Askamit I, Tuscher L, Bergstrom K (2013) Rates of guideline adherence among US community oncologists treating NSCLC. *Am J Manag Care* 19(3):185-192.
56. Zornosa C, Vandergrift JL, Kalemkerian GP, Ettinger DS, Rabin MS, Reid M, Otterson GA, Koczywas M, D'Amico TA, Niland JC, Mamet R, Pisters KM (2012) First-line systemic therapy practice patterns and concordance with NCCN guidelines for patients diagnosed with metastatic NSCLC treated at NCCN institutions. *J Natl Compr Canc Netw* 10(7):847-856.
57. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crinò L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V, Adamo V, Pela R, Marangolo M, Morena R, Filippelli G, Buscarino C, Alabiso O, Maione P, Venturino P, De Marinis F (2011) Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational "SUN" (Survey on the lUng cancer maNagement) study. *Lung Cancer* 74(3):462-468.
58. Blum T, Schönfeld N, Goeckenjan G, Jagota A (2013) Umsetzung der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms im Land Berlin. *Pneumologie* 67(2):118-122.
59. Vinod SK, Sidhom MA, Delaney GP (2010) Do multidisciplinary meetings follow guideline-based care? *J Oncol Pract* 6(6):276-281.
60. Couraud S, Fournel P, Moro-Sibilot D, Pérol M, Souquet PJ (2011) Are clinical guidelines applied in routine daily practice?: a French regional survey of physicians' clinical practices in lung cancer management (EPOTRA). *Clin Lung Cancer* 12(5):298-306.

61. Potosky AL, Saxman S, Wallace RB, Lynch CF (2004) Population variations in the initial treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22(16):3261-3268.
62. Eisenberg RL, Bankier AA, Boiselle PM (2010) Compliance with Fleischner Society guidelines for management of small lung nodules: a survey of 834 radiologists. *Radiology* 255(1):218-224.
63. Feely MA, Hartman TE (2011) Inappropriate application of nodule management guidelines in radiologist reports before and after revision of exclusion criteria. *AJR Am J Roentgenol* 196(5):1115-1119.
64. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA (2008) Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 83(5):584-594.
65. Selby P, Gillis C, Haward R (1996) Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 348(9023):313-318.
66. Gross GE (1987) The role of the tumor board in a community hospital. *CA Cancer J Clin* 37(2):88-92.
67. Osarogiagbon RU, Phelps G, McFarlane J, Bankole O (2011) Causes and consequences of deviation from multidisciplinary care in thoracic oncology. *J Thorac Oncol* 6(3):510-516.
68. Conron M, Phuah S, Steinfort D, Dabscheck E, Wright G, Hart D (2007) Analysis of multidisciplinary lung cancer practice. *Intern Med J* 37(1):18-25.

69. Boxer MM, Vinod SK, Shafiq J, Duggan KJ (2011) Do multidisciplinary team meetings make a difference in the management of lung cancer? *Cancer* 117(22):5112-5120.
70. Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, Shimokata K, Minami H, Wakai K, Ohno Y, Sakai S (2001) Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 85(11):1634-1639.
71. Dajczman E, Kasymjanova G, Kreisman H, Swinton N, Pepe C, Small D (2008) Should patient-rated performance status affect treatment decisions in advanced lung cancer? *J Thorac Oncol* 3(10):1133-1136.
72. Stacey D, Samant R, Bennett C (2008) Decision making in oncology: a review of patient decision aids to support patient participation. *CA Cancer J Clin* 58(5):293-304.
73. Kopp IB (2010) Perspektiven der Leitlinienentwicklung und -implementation aus der Sicht der AWMF. *Z Rheumatol* 69:298–304.
74. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, Whitty P, Eccles MP, Matowe L, Shirran L, Wensing M, Dijkstra R, Donaldson C (2004) Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 8(6):iii-iv, 1-72.



## 8. Thesen zur Dissertation

1. Das Lungenkarzinom nimmt aufgrund seiner hohen Inzidenzraten sowie der Anzahl der jährlichen Todesfälle national sowie international eine führende (sozioökonomische) Rolle unter den Krebserkrankungen ein.
2. Die Datenlage zum Umsetzungsgrad entsprechender Therapieleitlinien in Deutschland ist unzureichend.
3. Es erfolgte eine retrospektive Datenauswertung von insgesamt 148 Fällen, die im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2011 mit der Erstdiagnose eines NSCLC am Diakoniekrankenhaus Halle/Saale eine entsprechende First-Line-Therapie erhielten.
4. 15% der untersuchten Fälle erhielten im Untersuchungszeitraum eine von den Leitlinienempfehlungen abweichende Erstlinientherapie.
5. Hauptgründe für nicht leitlinienadhärente Therapieregime waren „Technische Faktoren“, „Reduzierter Allgemeinzustand“, „Patientenwunsch“ sowie „Sonstige Gründe“.
6. Als mögliche Einflussfaktoren auf die Anwendung bzw. nicht-Anwendung leitliniengerechter Therapiekonzepte wurden das Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Allgemeinzustand, Komorbidität, Erkrankungsstadium sowie Histopathologischer Befund in die Auswertung einbezogen. Für keinen dieser Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen „leitliniengerecht“ und „von der Leitlinie abweichende Behandlung“ festgestellt werden.

7. Auch Gesamt- sowie rezidivfreies Überleben unterschieden sich nicht zwischen beiden Therapiegruppen.
8. Das Begründungsspektrum für abweichende Therapieentscheidungen wurde vorrangig von individuellen bzw. technischen Faktoren geprägt.
9. Vor allem in Erkrankungsstadien, in denen die Anwendung multimodaler Therapiekonzepte angeraten wird, kommt interdisziplinären Tumorboards zur Entscheidungsfindung eine zentrale Rolle zu, da durch die Leitlinie nicht jeder individuelle Erkrankungsfall abgedeckt wird.
10. Zur Verbesserung von Versorgungsqualität, Akzeptanz und Durchdringung der erstellten Leitlinien sind weitergehende Analysen der Gründe für mangelnde Leitlinien-treue sowie der Effekte von leitlinienadhärenter –bzw. nicht leitlinienadhärenter Therapie notwendig.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Witzmann, Mathias

Geboren 09.02.1985 in Sondershausen/Thüringen

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

## Schulbildung

**09/1991–08/1995** Grundschule „Käthe Kollwitz“, Sondershausen

**09/1995–06/2003** Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife am Staatlichen  
Gymnasium „Geschwister Scholl“ Sondershausen

## Wehrersatzdienst

**08/2003–05/2004** DRK Krankenhaus Sondershausen

## Berufsausbildung

**09/2004–08/2007** Ausbildung und Abschluß als Gesundheits – und Krankenpfleger  
am Universitätsklinikum der Georg – August-Universität  
Göttingen

## Berufliche Laufbahn

**11/2007–07/2008** Tätigkeit als OP-Pfleger im Zentral-OP am Universitätsklinikum  
der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg (Fachbereich  
Allgemeinchirurgie)

## Studium

<b>10/2008–12/2014</b>	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
<i>Praktisches Jahr</i>	08/2013-12/2013 Anästhesie/Intensivmedizin (Elisabeth-KH Halle) 12/2013-03/2014 Chirurgie (Elisabeth-KH Halle) 03/2014-07/2014 Innere Medizin (Uniklinik Halle)
<b>12/2014</b>	Approbation als Arzt

## Nebentätigkeiten

<b>03/2010-12/2010</b>	Studentische Hilfskraft am Uniklinikum Halle (Pflegedienst)
<b>04/2011-01/2014</b>	Studienassistent am Lungenkrebszentrum des Diakoniekrankenhauses Halle/S.

## Wissenschaftliche Publikationen

Pneumologie 2013; 67: 683–687 (Titel der Dissertation)

Halle/S., den 28.01.2015

(Mathias Witzmann)

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater und andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle/S., den 28.01.2015

(Mathias Witzmann)

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle/S., den 28.01.2015

(Mathias Witzmann)

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Klaus-Peter Litwinenko für das zur Verfügung stellen des Themas sowie der Daten aus seinem Zentrum, ohne die diese Arbeit nicht möglich geworden wäre. Außerdem möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Schütte für die Betreuung und Begutachtung der Arbeit sowie die wertvollen Hinweise zur Publikation der Ergebnisse danken.

Eine ebenso große Hilfe waren meine Lebensgefährtin Franziska, die mir in Momenten nachlassender Motivation den notwendigen Antrieb gegeben hat und nicht zuletzt meine Eltern, deren Unterstützung auch in schwierigen Zeiten niemals nachgelassen hat.